



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sobelin® 100 mg Vaginalzäpfchen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Clindamycin-2-dihydrogenphosphat entsprechend 100 mg Clindamycin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Vaginalzäpfchen

Halbfeste, weiße bis weißliche Vaginalzäpfchen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sobelin wird angewendet zur Behandlung der bakteriellen Vaginose (früher bezeichnet als *Haemophilus*-Vaginitis, *Gardnerella*-Vaginitis, unspezifische Vaginitis, *Corynebacterium*-Vaginitis oder anaerobe Vaginose).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist 1 Vaginalzäpfchen, das abends vor dem Zubettgehen über 3 aufeinanderfolgende Tage in die Vagina eingeführt wird (siehe Abschnitt 6.6).

Ältere Patientinnen

Die Anwendung von Sobelin 100 mg Vaginalzäpfchen bei Patientinnen über 65 Jahren wurde nicht untersucht.

Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Anwendung von Sobelin 100 mg Vaginalzäpfchen bei Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sobelin 100 mg Vaginalzäpfchen bei Kindern im Alter von unter 16 Jahren ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Sobelin wird intravaginal verabreicht (siehe Abschnitt 6.6).

Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Lincomycin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Sobelin ist außerdem kontraindiziert bei einer Antibiotika-assoziierten Kolitis in der Vorgeschichte.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor oder nach Beginn einer Behandlung mit Sobelin ist mittels geeigneter Labortests eventuell eine Untersuchung auf andere Infektionen erforderlich, einschließlich solcher, die durch *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis* oder Gonokokken verursacht werden.

Nicht empfindliche Erreger, besonders Hefen, können sich bei Anwendung von Sobelin stark vermehren.

Während oder nach der antibiotischen Behandlung können Symptome auftreten, die auf eine pseudomembranöse Kolitis hinweisen (siehe Abschnitt 4.8). Pseudomembranöse Kolitis ist im Zusammenhang mit so gut wie allen Antibiotika, auch mit Clindamycin, berichtet worden. Ihr Schweregrad kann dabei von leicht bis lebensbedrohlich reichen. Aus diesem Grund ist es wichtig, die Möglichkeit dieser Erkrankung bei Patienten in Betracht zu ziehen, die nach einer Antibiotikabehandlung an Durchfall erkranken. In mittelschweren Fällen kann nach dem Absetzen des Arzneimittels eine Besserung eintreten.

Beim Auftreten einer pseudomembranösen Kolitis muss die Behandlung mit Clindamycin abgebrochen und eine geeignete antibakterielle Therapie eingeleitet werden. In dieser Situation sind Peristaltikhemmer kontraindiziert.

Vorsicht ist geboten, wenn Patientinnen mit entzündlichen Darmerkrankungen, wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa, mit Sobelin 100 mg Vaginalzäpfchen behandelt werden sollen.

Wie bei allen vaginalen Infektionen wird von Geschlechtsverkehr während der Behandlung mit Sobelin 100 mg Vaginalzäpfchen abgeraten. Durch die in Sobelin 100 mg Vaginalzäpfchen enthaltene Zäpfchengrundmasse kann die Sicherheit von Kondomen und Diaphragmen aus Latex beeinträchtigt werden (siehe Abschnitt 6.2). Von der Anwendung derartiger Produkte innerhalb von 72 Stunden nach Behandlung mit Sobelin 100 mg Vaginalzäpfchen wird abgeraten, da die Verhütungssicherheit oder der Schutz vor sexuell übertragbaren Krankheiten herabgesetzt sein können.

Von der Verwendung anderer vaginaler Produkte (wie Tampons oder Spülungen) während der Behandlung mit Sobelin 100 mg Vaginalzäpfchen wird abgeraten.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sobelin 100 mg Vaginalzäpfchen wurde bei den folgenden Patientengruppen nicht untersucht: Schwangere, Stillende, Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion, Immunschwäche oder Kolitis.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sobelin 100 mg Vaginalzäpfchen bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es liegen keine Informationen zur gleichzeitigen Anwendung von Sobelin 100 mg Vaginalzäpfchen und anderen vaginalen Arzneimitteln vor.

Es hat sich gezeigt, dass systemisch verabreichtes Clindamycin-2-dihydrogenphosphat neuromuskulär blockierende Eigenschaften aufweist, die die Wirkung anderer neuromuskulär blockierender Substanzen verstärken können. Deshalb sollte es bei

Patientinnen, die derartige Substanzen erhalten, mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.9 und 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierstudien zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Sobelin im 1. Trimenon wird nicht empfohlen, da es keine adäquaten und gut kontrollierten Studien an Schwangeren in dieser Periode gibt.

Klinische Studien zeigten keinen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Sobelin-Vaginalprodukten bei Patientinnen im 2. Trimenon sowie der systemischen Anwendung von Clindamycin-2-dihydrogenphosphat im 2. und 3. Trimenon und angeborenen Missbildungen.

Sobelin können zur Behandlung schwangerer Frauen im 2. und 3. Trimenon eingesetzt werden, sofern dies eindeutig indiziert ist. Es wird empfohlen, die Vaginalzäpfchen während der Schwangerschaft mit dem Finger einzuführen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Clindamycin nach der vaginalen Applikation in die Muttermilch übergeht. Die Dosierung ist jedoch viel niedriger als bei einer systemischen Clindamycin-Anwendung, und ca. 30 % (Bereich: 6 %–70 %) werden systemisch resorbiert. Nach systemischer Anwendung wurden Clindamycin-Konzentrationen im Bereich von < 0,5 bis 3,8 µg/ml in der Muttermilch nachgewiesen. Bei systemischer Verabreichung von Clindamycin an eine stillende Mutter besteht das Risiko von Nebenwirkungen auf die gastrointestinale Flora des gestillten Kindes in Form von Durchfall oder Blut im Stuhl oder Hautausschlag. Die Anwendung von Sobelin-Vaginalzäpfchen bei stillenden Müttern kann in Betracht gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter die Risiken für das Kind überwiegt.

Fertilität

Tierstudien zeigten keine Auswirkungen auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sobelin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Clindamycin-Vaginalzäpfchen wurde in klinischen Studien an nicht schwangeren Patientinnen bewertet. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Häufig ($\geq 1/100$, < 1/10), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, < 1/100).

Siehe Tabelle auf Seite 2

Pseudomembranöse Kolitis ist eine typische Nebenwirkung von antibakteriellen Arzneimitteln (Klasseneffekt).

Systemorganklasse	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pilzinfektion, Candida-Infektion	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit	Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Juckreiz (nicht an der Applikationsstelle)	Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Lendenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Pyelonephritis, Dysurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Vulvovaginale Candidose, vulvovaginale Schmerzen, vulvovaginale Störungen	Vaginale Infektion, vaginaler Ausfluss, Menstruationsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen an der Applikationsstelle, Juckreiz (topisch, Applikationsstelle), lokale Ödeme, Schmerzen, Fieber

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: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Berichte zur Überdosierung von Sobelin 100 mg Vaginalzäpfchen vor.

Das in Sobelin 100 mg Vaginalzäpfchen enthaltene Clindamycin-2-dihydrogenphosphat kann bei vaginaler Anwendung in ausreichenden Mengen resorbiert werden, um systemische Wirkungen zu erzeugen.

Bei einer Überdosierung werden bedarfsgerecht die üblichen symptomatischen und unterstützenden Maßnahmen empfohlen.

Die versehentliche Einnahme kann vergleichbare Auswirkungen haben wie therapeutische Konzentrationen von oral verabreichtem Clindamycin.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antinfektiva und Antiseptika, exkl. Kombinationen mit Corticosteroiden, Antibiotika, **ATC-Code:** G01AA10

Wirkmechanismus

Clindamycin ist ein Lincosamid-Antibiotikum, das die bakterielle Proteinbiosynthese auf der Ebene der bakteriellen Ribosomen hemmt. Das Antibiotikum bindet bevorzugt an die 50S-Untereinheit des Ribosoms und wirkt sich auf den Translationsprozess aus. Clindamycin-2-dihydrogenphosphat ist *in*

vitro inaktiv, wird aber *in vivo* durch rasche Hydrolyse in das antibakteriell wirksame Clindamycin umgewandelt.

Wie die meisten Proteinsynthesehemmer ist Clindamycin vorrangig bakteriostatisch, und die Wirksamkeit hängt davon ab, wie lange die Konzentration des Wirkstoffs oberhalb der MHK des Infektionserregers bleibt.

Eine Resistenz gegenüber Clindamycin entsteht meistens durch eine Modifizierung der Zielstelle auf dem Ribosom, in der Regel durch chemische Veränderung der RNA-Basen oder durch Punktmutation der RNA oder gelegentlich in Proteinen. *In vitro* wurde bei einigen Erregern eine Kreuzresistenz zwischen Lincosamiden, Makroliden und Gruppe-B Streptograminen nachgewiesen. Zwischen Clindamycin und Lincomycin besteht eine Kreuzresistenz.

Empfindlichkeit *in vitro*

Clindamycin ist *in vitro* aktiv gegen die meisten der folgenden Stämme, die mit einer bakteriellen Vaginose in Zusammenhang gebracht werden:

- *Bacteroides* spp.
- *Gardnerella vaginalis*
- *Mobiluncus* spp.
- *Mycoplasma hominis*
- *Peptostreptococcus* spp.

Es gibt keine Standardtests zur Untersuchung der Antibiotikaempfindlichkeit der möglichen Erreger einer bakteriellen Vaginose *Gardnerella vaginalis* und *Mobiluncus* spp. Grenzwerte für die Empfindlichkeit gramnegativer und grampositiver Anaerobier gegenüber Clindamycin wurden von EUCAST veröffentlicht. Klinische Isolate zur Prüfung der Empfindlichkeit gegenüber Clindamycin und Resistenz gegenüber Erythromycin, sollten mittels D-Test auch auf eine induzierbare Clindamycin-Resistenz getestet werden. Die Grenzwerte gelten jedoch als Leitlinien für eine systemische, nicht für eine lokale Antibiotikatherapie.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Clindamycin infrage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Clindamycin anzustreben.

Üblicherweise empfindliche Spezies
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides</i> spp. ^o (außer <i>B. fragilis</i>)
<i>Fusobacterium</i> spp. ^o
<i>Peptostreptococcus</i> spp. ^o
<i>Prevotella</i> spp.
Andere Mikroorganismen
<i>Gardnerella vaginalis</i> ^o
<i>Mycoplasma hominis</i> ^o
Von Natur aus resistente Spezies
Andere Mikroorganismen
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

^o Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen. (Stand: Januar 2015)

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die systemische Aufnahme von Clindamycin wurde mittels einer für 3 Tage andauernden, einmal täglichen intravaginalen Applikation von 1 Clindamycinphosphat-Vaginalzäpfchen (entsprechend 100 mg Clindamycin) bei 11 gesunden Probandinnen abgeschätzt. Auf Basis der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (Area under the Concentration-Time Curve AUC) waren am 3. Tag der Anwendung ca. 30% (Bereich: 6% bis 70%) der verabreichten Dosis systemisch absorbiert worden. Die systemische Aufnahme wurde bei den gleichen Probandinnen unter Verwendung einer subtherapeutischen, intravenösen 100-mg-Dosis (Vergleich) sowie einer 100-mg-Dosis Clindamycinphosphat-Vaginalcreme bestimmt. Die mittlere AUC nach der Anwendung am 3. Tag mit den Zäpfchen betrug 3,2 µg × h/ml (Bereich 0,42 bis 11 µg × h/ml). Die C_{max} am 3. Tag der Anwendung der Zäpfchen betrug im Mittel 0,27 µg/ml (Bereich 0,03 bis 0,67 µg/ml) und wurde ca. 5 Stunden nach der Anwendung (Bereich 1 bis 10 Stunden) gemessen. Im Gegensatz dazu betrug AUC und C_{max} nach der einmaligen intravenösen Gabe im Mittel 11 µg × h/ml (Bereich 5,1 bis 26 µg × h/ml) bzw. 3,7 µg/ml (Bereich 2,4 bis 5,0 µg/ml). Die mittlere sichtbare Eliminationshalbwertszeit nach Verabreichung der Vaginalzäpfchen betrug 11 Stunden (Bereich 4 bis 35 Stunden) und wird vermutlich durch die Resorptionsrate limitiert.



Die Ergebnisse dieser Studie belegen, dass die durch die Vaginalzäpfchen verursachte systemische Clindamycin-Belastung (auf Basis der AUC) im Mittel um das 3-Fache geringer war als bei einer einmaligen, subtherapeutischen, intravenösen Gabe von 100 mg Clindamycin. Im Vergleich zu einer äquivalenten Dosis Clindamycin-Vaginalcreme war die systemische Aufnahme aus den Vaginalzäpfchen ca. um das 7-Fache höher als nach Applikation der Vaginalcreme, mit mittleren AUC- und C_{max} -Werten von $0,4 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ (Bereich $0,13$ bis $1,16 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$) bzw. $0,02 \mu\text{g/ml}$ (Bereich $0,01$ bis $0,07 \mu\text{g/ml}$). Auch sind die empfohlenen täglichen und Gesamtdosen von Clindamycin-Vaginalzäpfchen wesentlich geringer als jene, die üblicherweise bei einer oralen oder parenteralen Behandlung mit Clindamycin verabreicht werden (100 mg Clindamycin/Tag über 3 Tage, entsprechend einer Resorption von ca. 30 mg/Tag, im Vergleich mit den oral oder parenteral verabreichten 600 bis 2.700 mg/Tag für bis zu 10 Tage oder mehr). Die systemische Clindamycin-Exposition durch Clindamycin-Vaginalzäpfchen ist insgesamt wesentlich geringer als die systemische Exposition durch therapeutische Dosen von oral verabreichtem Clindamycinhydrochlorid (um das 2- bis 20-Fache geringer) oder parenteral verabreichtem Clindamycin-2-dihydrogenphosphat (um das 40- bis 50-Fache geringer).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologie

Clindamycin-2-dihydrogenphosphat (5 mg) verteilt in einem Hartfettzäpfchen (Hartfett ist eine Zäpfchengrundlage bestehend aus einem Gemisch von Glyceriden gesättigter Fettsäuren) wurde im Modell der ovariectomierten Ratte untersucht. Die Ergebnisse wiesen darauf hin, dass die Darreichungsform während der Behandlung geringfügige vaginale Reizungen verursachte, die nach Beendigung der Behandlung schnell reversibel waren.

Karzinogenität/ Mutagenität

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Clindamycin wurden nicht durchgeführt. Durchgeführte Ratten-Mikronukleus- und -Ames-Tests zur Genotoxizität waren negativ.

Reproduktionstoxizität

Fertilitätsstudien an Ratten, denen Clindamycin bis zu 300 mg/kg/Tag oral verabreicht wurde (entsprechend dem 31-Fachen der humanen Exposition bezogen auf mg/m^2) zeigten keine Auswirkungen auf die Fertilität oder Paarungsfähigkeit. Es wurden keine Tierstudien mit vaginaler Verabreichung durchgeführt.

Bei oralen embryofetalen Entwicklungsstudien an Ratten und subkutanen embryofetalen Entwicklungsstudien an Ratten und Kaninchen wurde eine embryofetale Toxizität bei Dosen festgestellt, die zu einer maternalen Toxizität führten. Bei Ratten trat der maternale Tod bei Expositionen gegenüber dem annähernd 400-Fachen im Vergleich zur Patientensexposition auf. Bei Kaninchen trat die maternale Toxizität, einschließlich Schwangerschaftsabbrüchen, bei

Expositionen gegenüber dem 50-Fachen im Vergleich zur Patientensexposition auf. Die embryofetale Toxizität einschließlich Abgang nach Nidation und verringerter Lebensfähigkeit trat bei Kaninchen bei Expositionen gegenüber der 120-fachen Menge auf. Clindamycin war bei Ratten und Kaninchen nicht teratogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hartfett.

6.2 Inkompatibilitäten

Zur gleichzeitigen Anwendung anderer intravaginaler Präparate liegen keine Informationen vor. Von der Verwendung von Kondomen aus Latex während der Behandlung mit Sobelin 100 mg Vaginalzäpfchen wird abgeraten. Zum Einfluss von Sobelin 100 mg Vaginalzäpfchen auf Diaphragmen aus Latex sind keine Daten verfügbar.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

3 Vaginalzäpfchen in einzeln versiegelten, laminierten Folienpackungen (Streifen) in einem Umkarton, mit oder ohne 1 Applikator aus Kunststoff. **[N 1]**

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht an, wenn die Folienverpackung mit den Vaginalzäpfchen eingerissen, offen oder nicht vollständig versiegelt ist.

Anwendung ohne Applikator:

- Das Vaginalzäpfchen aus der Folienverpackung entnehmen.
- Auf den Rücken legen und die Knie an die Brust ziehen.
- Das Vaginalzäpfchen mit der Spitze des Mittelfingers soweit wie ohne Beschwerden möglich in die Vagina einführen.

Wenn der Packung ein Applikator beiliegt, kann die Patientin bei Bedarf auch diesen beim Einführen des Vaginalzäpfchens verwenden:

Anwendung mit Applikator:

- Jeder Packung Sobelin 100 mg Vaginalzäpfchen liegt 1 Applikator aus Kunststoff bei. Dieser ermöglicht das korrekte Einbringen des Vaginalzäpfchens in die Vagina.
- Das Vaginalzäpfchen aus der Folienverpackung entnehmen.
- Das flache Ende des Vaginalzäpfchens in das offene Ende des Applikators stecken.
- Auf den Rücken legen und die Knie an die Brust ziehen.
- Den Applikator am gerippten Ende des Zylinders festhalten und vorsichtig soweit wie ohne Beschwerden möglich in die Vagina einführen.

- Den Kolben langsam in den Applikator drücken, um das Vaginalzäpfchen in die Vagina zu schieben.
- Den Applikator aus der Vagina herausziehen.

Nach jeder Anwendung muss der Applikator mit lauwarmem Seifenwasser gereinigt und gründlich getrocknet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA PFE GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 0800 8535555
Fax: 0800 8545555

8. ZULASSUNGSNUMMER

90615.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
29. Juli 2015
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. September 2016

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt