



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sobelin® Vaginalcreme
20 mg/g

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Sobelin Vaginalcreme enthält 23,76 mg Clindamycin-2-dihydrogenphosphat entsprechend 20 mg Clindamycin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 g Sobelin Vaginalcreme enthält 10 mg Benzylalkohol und 50 mg Propylenglycol (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Vaginalcreme

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sobelin Vaginalcreme wird angewendet zur Behandlung von Infektionen der Scheide (bakterielle Vaginose) mit Clindamycin-empfindlichen Bakterien (wie z. B. *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus* spp., *Bacteroides* spp. und *Peptostreptococcus* spp.).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Täglich 1 Applikatorfüllung (5 g Vaginalcreme entsprechend 100 mg Clindamycin)

Art und Dauer der Anwendung

Abends vor dem Zubettgehen eine Applikatorfüllung tief intravaginal einführen. Die Behandlung erfolgt über 3 aufeinanderfolgende Tage. Bei Bedarf kann die Behandlung auf 7 Tage ausgedehnt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Sobelin Vaginalcreme sollte nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen Clindamycin oder Lincomycin (es besteht eine Parallaxie) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Sobelin Vaginalcreme sollte ebenfalls nicht angewendet werden bei Risikoschwangerschaften, *Placenta praevia*, Scheideninfektion mit Clindamycin-unempfindlichen Keimen (z. B. *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*) oder bei einer durch Antibiotika hervorgerufenen Entzündung des Dickdarms (Kolitis) in der Vorgeschichte.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor oder nach Beginn einer Behandlung mit Sobelin Vaginalcreme 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 der Anwendung von Clindamycin 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, einschließlich Clindamycin, berichtet worden. Ihr Schweregrad kann dabei von leicht bis lebensbedrohlich reichen. Aus diesem Grund ist es wichtig, die Möglichkeit einer pseudomembranösen Kolitis 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 Sobelin Vaginalcreme abgebrochen und eine geeignete antibakterielle Therapie eingeleitet werden. In dieser Situation sind Peristaltikhemmer kontraindiziert.

Vorsicht ist geboten, wenn Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen, wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa, mit Sobelin Vaginalcreme behandelt werden sollen.

Wie bei allen vaginalen Infektionen wird vom Geschlechtsverkehr während der Behandlung mit Sobelin Vaginalcreme abgeraten. Durch den in Sobelin Vaginalcreme enthaltenen Hilfsstoff dickflüssiges Paraffin kann die Sicherheit von Kondomen und Diaphragmen aus Latex beeinträchtigt werden. Von der Anwendung derartiger Produkte innerhalb von 72 Stunden nach der Behandlung mit Sobelin Vaginalcreme wird abgeraten, da die Verhütungssicherheit oder der Schutz vor sexuell übertragbaren Krankheiten herabgesetzt sein können.

Es wird davon abgeraten, während der Behandlung mit Sobelin Vaginalcreme andere vaginale Produkte (wie Tampons und Duschen) zu verwenden.

Sobelin Vaginalcreme enthält 50 mg Benzylalkohol und 250 mg Propylenglycol pro Applikatorfüllung entsprechend 5 g Vaginalcreme. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen und leichte lokale Reizungen hervorrufen. Propylenglycol kann Hautreizungen hervorrufen.

Cetylstearylalkohol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sobelin Vaginalcreme bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es liegen keine Informationen zur gleichzeitigen Verabreichung von Clindamycin und anderen vaginalen Arzneimitteln vor.

Es hat sich gezeigt, dass systemisch verabreichtes Clindamycin 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 Abschnitt 4.9).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine große Studie an schwangeren Frauen, in der ca. 650 Neugeborene untersucht wurden, die während des 1. Trimenons der Schwangerschaft Clindamycin ausgesetzt waren, zeigte keinen Anstieg an Missbildungen. Dennoch ist die Datenlage bezüglich der Sicherheit von Clindamycin während der Schwangerschaft unzureichend.

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Clindamycin passiert die Plazenta. Bei einer Anwendung während der Schwangerschaft müssen Nutzen und Risiko sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Bei Anwendung des Applikators in der Schwangerschaft sollte besondere Vorsicht geboten sein, um unnötige Manipulationen am Muttermund zu vermeiden.

Stillzeit

Clindamycin geht in die Muttermilch über. Es wurde berichtet, dass systemisch angewendetes Clindamycin Werte von < 0,5 bis 3,8 µg/ml in der menschlichen Muttermilch erreicht. Deshalb sind negative Auswirkungen auf die gastrointestinale Flora, wie Durchfälle oder Blut im Stuhl, Sensibilisierungen, Hautausschlag und Sprossspitzbesiedlung der Schleimhäute beim gestillten Säugling nicht auszuschließen.

Wenn orales oder intravenös appliziertes Clindamycin während der Stillzeit benötigt wird, besteht kein Grund, das Stillen zu unterbrechen, es sollte jedoch ein alternatives Arzneimittel bevorzugt werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Sobelin verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Tierstudien zeigten keine Hinweise auf Fertilitätsstörungen. Humandaten zur Wirkung von Clindamycin auf die Fertilität liegen nicht vor.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Sobelin Vaginalcreme wurde sowohl bei schwangeren Patientinnen im 2. und 3. Trimenon als auch bei nicht schwangeren Frauen untersucht.

In der nachstehenden Tabelle sind Nebenwirkungen, die in klinischen Studien sowie nach der Markteinführung beobachtet wurden, nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Kursiv geschriebene Nebenwirkungen wurden im Gebrauch nach der Zulassung identifiziert.

Organsystem	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pilzinfektion, Candida-Infektion	bakterielle Infektion			Candidose der Haut
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit			
Endokrine Erkrankungen						Hyperthyreose
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Benommenheit, Geschmacksstörungen				
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Schwindel			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Infektion der oberen Atemwege	Nasenbluten			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen	abdominelles Spannungsgefühl, Blähungen, Mundgeruch			<i>pseudomembranöse Kolitis</i> (siehe Abschnitt 4.4), gastrointestinale Störungen, Dyspepsie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Juckreiz (nicht an der Applikationsstelle), Hautausschlag	Erythem, Urtikaria			makulopapulärer Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Rückenschmerzen				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnwegsinfektion, Glykosurie, Proteinurie	Dysurie			
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen		Störung der Wehentätigkeit				
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	vulvovaginale Candidose	Vulvovaginitis, vulvovaginale Störungen, menstruelle Störungen, vulvovaginale Schmerzen, Metrorrhagie, vaginaler Ausfluss	Vulvovaginitis durch Trichomonaden, Vaginalinfektion, Beckenschmerzen			Endometriose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						Schmerzen, Entzündung
Untersuchungen			veränderte mikrobiologische Tests			

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Obwohl Clindamycin nach Anwendung von Sobelin Vaginalcreme nur zu etwa 0,8 bis 8 % resorbiert wird, können in Einzelfällen ähnliche unerwünschte Wirkungen (u.a. schwere Durchfälle und Antibiotika-assoziierte Koliden) wie nach oraler oder parenteraler Gabe von Clindamycin auftreten. Deshalb sollte Sobelin Vaginalcreme beim Auftreten von schweren oder lang anhaltenden Durchfällen abgesetzt werden. Eine

entsprechende Diagnose und eine geeignete Behandlung sollten dann erfolgen.

Nicht-empfindliche Erreger, besonders Hefen, können sich bei der Anwendung von Clindamycin stark vermehren.

Beim Auftragen auf Schleimhäute sind aufgrund des Gehalts an Propylenglycol lokale Reizungen möglich.

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 Clindamycin vor.

Das in Sobelin Vaginalcreme 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 orale Einnahme von Sobelin Vaginalcreme kann Auswirkungen haben, die mit den Effekten vergleichbar sind, die durch therapeutische Konzentrationen von oral verabreichtem Clindamycin verursacht werden.



5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe
Gynäkologische Antinfektiva und Antisep-
tika, exkl. Kombinationen mit Kortikostero-
iden, 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 beeinträchtigt die Initiierung der Proteinkette. Clindamycin-Phosphat ist *in vitro* inaktiv, wird aber *in vivo* durch rasche Hydrolyse in das antibakteriell wirksame Clindamycin umgewandelt.

Wie die meisten Proteinbiosynthesehemmer, wirkt Clindamycin überwiegend bakteriostatisch. Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des infizierenden Organismus liegt.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Clindamycin ist meistens auf eine Modifikation der Zielbindungsstelle auf dem Ribosom zurückzuführen, üblicherweise durch chemische Modifikationen von RNA-Basen oder durch Punktmutationen in der RNA oder gelegentlich in Proteinen.

Eine Resistenz gegenüber Clindamycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen: Die Resistenz bei Staphylokokken und Streptokokken beruht zumeist auf einem vermehrten Einbau von Methylgruppen in die 23S-rRNS (sog. konstitutive MLS_B-Resistenz), wodurch die Bindungsaffinität von Clindamycin zum Ribosom stark vermindert ist.

Die Mehrzahl der Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA) zeigt den konstitutiven MLS_B-Phänotyp und ist daher Clindamycin-resistent. Infektionen durch Makrolid-resistente Staphylokokken sollten auch bei nachgewiesener *in-vitro*-Empfindlichkeit nicht mit Clindamycin behandelt werden, da die Gefahr besteht, dass unter der Therapie Mutanten mit konstitutiver MLS_B-Resistenz selektiert werden.

Bei Stämmen mit konstitutiver MLS_B-Resistenz besteht eine vollständige Kreuzresistenz von Clindamycin mit Lincosamiden, Makroliden (z.B. Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Roxithromycin, Spiramycin) sowie Streptogramin B. Zwischen Clindamycin und Lincomycin besteht eine Kreuzresistenz.

Grenzwerte

Es liegen keine Daten zu Grenzwerten für topisch wirkende Antibiotika vor.

Folgende Spezies sind für topisch wirkendes Clindamycin relevant:

Gramnegative Anaerobier

Grampositive Anaerobier

Es gibt keine routinemäßigen Kultur- und Empfindlichkeitstests von Bakterien, um

eine bakterielle Vaginose zu diagnostizieren und eine Behandlung einzuleiten. Es gibt keinen Standardtest zur Untersuchung der Antibiotikaempfindlichkeit möglicher Erreger einer bakteriellen Vaginose, *Gardnerella vaginalis* und *Mobiluncus spp.*

Methoden zur Bestimmung der Clindamycin-Empfindlichkeit von *Bacteroides spp.* und Gram-positiven anaeroben Kokken, sowie *Mycoplasma spp.* wurden beschrieben und die Clindamycin-Empfindlichkeitsgrenzwerte für Gram-negative und Gram-positive Anaerobier wurden von EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) veröffentlicht. Jedoch dienen die Grenzwerte vielmehr als Richtwerte für eine systemisch-applizierte Antibiotika-Therapie als für eine lokal-applizierte Antibiotika-Therapie.

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 in Frage 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 spp.</i> ° (außer <i>B. fragilis</i>)
<i>Fusobacterium spp.</i> °
<i>Peptostreptococcus spp.</i> °
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Mobiluncus spp.</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Gardnerella vaginalis</i> °
<i>Mycoplasma hominis</i> °
Von Natur aus resistente Spezies
Andere Mikroorganismen
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Nach intravenöser Applikation von Clindamycin-2-dihydrogenphosphat erfolgt eine rasche Spaltung des inaktiven Phosphorsäureesters, die Serumhalbwertszeit beträgt ca. 3 bis 6 Minuten. Das bedeutet, dass die Wirkform Clindamycin sehr schnell entsteht und dass der antibiotische Effekt nach i.v.-Anwendung praktisch sofort einsetzt. Es wurden durchschnittliche Serumkonzentrationen von 5,50 µg/ml nach i.v.-Applikation von 300 mg und 10,37 µg/ml von 900 mg gemessen.

Nach intramuskulärer Injektion von Clindamycin-2-dihydrogenphosphat werden maximale Serumspiegel von Clindamycin innerhalb von ca. 3 Stunden bei Erwachsenen und von ca. 1 Stunde bei Kindern erreicht.

Resorption

Nach intravaginaler Gabe einer Tagesdosis von 5 g Sobelin Vaginalcreme entsprechend 100 mg Clindamycin an Frauen ohne bakterielle Vaginose lagen die durchschnittlichen maximalen Wirkstoffkonzentrationen im Serum bei 20 ng/ml (3 bis 93 ng/ml). Es wurden ca. 3 % (0,1 bis 7 %) der applizierten Dosis resorbiert.

Bei Frauen mit bakterieller Vaginose wurde ungefähr die gleiche Menge resorbiert, nämlich ca. 4 % (0,8 bis 8 %) der applizierten Dosis.

Biotransformation und Elimination

Die Ausscheidung von resorbiertem Clindamycin erfolgt zu ca. 2/3 mit den Fäzes und zu ca. 1/3 mit dem Urin. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit (t_{1/2}) beträgt ca. 3 Stunden bei Erwachsenen und ca. 2 Stunden bei Kindern.

Proteinbindung

Die Serumproteinbindung von Clindamycin beträgt zwischen 60 und 94 %. Klinisch relevante Interaktionen aufgrund der hohen Proteinbindung wurden bisher nicht beobachtet.

Plazentare Passage

Clindamycin durchdringt die Plazentaschranke (Philipson et al., N Eng J Med 1973;288:1219). Die Gewebekonzentrationen im Fötus überstiegen normalerweise nicht den Serumspiegel der Mutter.

Verteilung in der Muttermilch

Nach oraler Einnahme lagen die Clindamycin-Konzentrationen in der Muttermilch gewöhnlich wesentlich unter den mütterlichen Serumkonzentrationen (Stéen B, Rane A. Br J Clin Pharmacol 1982;13(5):661-4; Matsuda, Biol Res Pregnancy Perinatol 1984;5(2):57-60).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus den Untersuchungen zur chronischen Toxizität liegen keine Erkenntnisse vor, die zu dem Verdacht führen, dass beim Menschen bisher unbekannt Nebenwirkungen auftreten könnten.

In-vitro- und *in-vivo*-Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial von Clindamycin. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumor erzeugendes Potenzial von Clindamycin wurden nicht durchgeführt.

Untersuchungen mit Clindamycin an Ratten und Mäusen ergaben keine Hinweise auf Fertilitätsstörungen oder embryo-/ fetotoxische Eigenschaften.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

1 % Benzylalkohol als Konservierungsmittel, Sorbitanstearat, Polysorbat 60, Propylenglycol, Stearinsäure (Ph. Eur.), Cetylstearylalkohol (Ph. Eur.), Cetylpalmitat, dickflüssiges Paraffin und gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Es sind keine physikalischen Inkompatibilitäten bekannt. Die gleichzeitige Anwendung anderer intravaginaler Präparate wird nicht empfohlen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C aufbewahren. Vor Frost schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tube aus Polyethylen und Aluminiumfolie mit einem Verschluss aus Polypropylen

1 Packung mit 40 g Vaginalcreme und 7 Applikatoren N 1

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

28680.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
07. April 1995

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
25. September 2001

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt