Yenlip

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Yenlip 100 mg ovules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk pessarium bevat clindamycinefosfaat gelijk aan 100 mg clindamycine.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Ovule.
Halfsolid, off-white tot geelachtige ovules (ongeveer 21 mm x 13 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Yenlip is geïndiceerd voor de behandeling van bacteriële vaginose (voorheen aangeduid als *Haemophilus* vaginitis, *Gardnerella* vaginitis, aspecifieke vaginitis, *Corynebacterium* vaginitis of anaerobe vaginose).
Er moet rekening worden gehouden met officiële richtsnoeren voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De aanbevolen dosis is één pessarium intravaginaal voor het slapengaan, gedurende drie opeenvolgende dagen. (zie rubriek 6.6).

Ouderen
Het gebruik van Yenlip is niet onderzocht bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Patiënten met nierinsufficiëntie
Het gebruik van Yenlip is niet onderzocht bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Yenlip bij kinderen jonger dan 16 jaar zijn niet vastgesteld

Wijze van toediening
Yenlip dient intravaginaal te worden toegediend (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor lincomycine of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Yenlip is ook gecontra-indiceerd bij personen met een voorgeschiedenis van met antibiotica geassocieerde colitis.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voor of na het starten van de behandeling met Yenlip moeten andere infecties, waaronder *Trichomonas* vaginalis, *Candida* albicans, *Chlamydia* trachomatis en gonokokkeninfecties, mogelijk worden onderzocht met adequate laboratoriumtests.

Het gebruik van Yenlip kan leiden tot overgroei van niet-gevoelige organismen, met name gisten.
Symptomen die wijzen op pseudomembraneuze colitis kunnen optreden tijdens of na antimicrobiële behandeling (zie rubriek 4.8).
Pseudomembraneuze colitis is gemeld bij bijna alle antibacteriële middelen, waaronder clindamycine, en kan in ernst variëren van licht tot levensbedreigend. Daarom is het belangrijk dat hiermee rekening wordt gehouden bij patiënten die diarree krijgen na toediening van antibacteriële middelen. Matige gevallen kunnen verbeteren na stopzetting van het medicijn.

De behandeling met clindamycine moet worden stopgezet als pseudomembraneuze diarree optreedt. Een adequate antibacteriële therapie moet worden voorgeschreven. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, zijn in deze situatie gecontra-indiceerd.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten wanneer Yenlip wordt voorgeschreven aan personen met een inflammatoire darmaandoening zoals de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa.

Zoals bij alle vaginale infecties wordt geslachtsgemeenschap tijdens de behandeling met Yenlip niet aanbevolen. Latexcondooms en diafragma's kunnen zwakker worden als ze worden blootgesteld aan de zetpilbasis die in Yenlip wordt gebruikt (zie rubriek 6.2). Het gebruik van dergelijke producten binnen 72 uur na behandeling met Yenlip wordt niet aanbevolen, aangezien dergelijk gebruik in verband kan worden gebracht met verminderde contraceptieve werkzaamheid of bescherming tegen seksueel overdraagbare aandoeningen

Het gebruik van andere vaginale producten (zoals tampons en douches) tijdens de behandeling met Yenlip wordt niet aanbevolen.

Er zijn geen veiligheids- en werkzaamheidsonderzoeken uitgevoerd met Yenlip bij de volgende populaties: zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven, patiënten met een verminderde leverfunctie, immuundeficiëntie of colitis.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Yenlip bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen informatie beschikbaar over het gelijktijdig gebruik van andere vaginale geneesmiddelen met Yenlip.

Van systemisch clindamycinefosfaat is aangetoond dat het neuromusculair blokkerende eigenschappen heeft die de werking van andere neuromusculair blokkerende middelen kunnen versterken. Daarom moet het met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die dergelijke middelen krijgen (zie rubrieken 4.9 en 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van Yenlip wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester, aangezien er in deze periode geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken zijn uitgevoerd bij zwangere vrouwen.

In klinische onderzoeken is intravaginaal gebruik van vaginale producten van clindamycine bij zwangere vrouwen tijdens het tweede trimester en systemisch gebruik van clindamycinefosfaat tijdens het tweede en derde trimester niet in verband gebracht met aangeboren afwijkingen.

Yenlip kan worden gebruikt voor de behandeling van zwangere vrouwen als dit duidelijk noodzakelijk is tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Digitale toepassing van het pessarium wordt aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding
Het is niet bekend of clindamycine na vaginale toediening in de moedermelk wordt uitgescheiden, maar het wordt in veel lagere doses gebruikt dan systemisch clindamycine en ongeveer 30% (bereik 6%-70%) wordt systemisch geabsorbeerd. Na systemisch gebruik is gemeld dat clindamycine in de moedermelk bij de mens voorkomt in een bereik van <0,5 tot 3,8 g/ml. Als clindamycine systemisch wordt toegediend aan een moeder die borstvoeding geeft, bestaat er een risico op bijwerkingen op de gastro-intestinale flora van de zuigeling die borstvoeding krijgt, zoals diarree of bloed in de ontlasting, of huiduitslag. Het gebruik van Yenlip bij een vrouw die borstvoeding geeft, kan worden overwogen als het verwachte voordeel voor de moeder opweegt tegen de risico's voor het kind.

Vruchtbaarheid
Uit dieronderzoek is geen effect op de vruchtbaarheid gebleken.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Yenlip heeft geen of een verwaarloosbare invloed geringe invloe op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Clindamycine-pessaria werd geëvalueerd bij niet-zwangere patiënten in klinische onderzoeken. De gerapporteerde frequenties zijn als volgt: Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10); Soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100).

Systeem/orgaanklassen	**Vaak (≥1/100, <1/10)**	**Soms (≥1/1.000, <1/100)>**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Schimmelinfectie, candida-infectie	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn diarree misselijkheid	Braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus (niet-toedieningsplaats)	Uitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Pijn in de ribben
Nier- en urinewegaandoeningen		Pyelonefritis, dysurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vulvovaginale candidiasis, vulvovaginale pijn, vulvovaginale aandoening	vaginale infectie, vaginale afscheiding, menstruatiestoornis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pijn op de toedieningsplaats, pruritus (plaatselijk aangebrachte toedieningsplaats), gelokaliseerd oedeem, pijn, pyrexie

Pseudomembraneuze colitis is een klassegebeurtenis voor antibacteriële middelen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen de voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn geen meldingen van overdosering met Yenlip ovules.

Vaginaal aangebracht clindamycinefosfaat in Yenlip kan in voldoende hoeveelheden worden geabsorbeerd om systemische effecten te veroorzaken.

In geval van overdosering zijn zo nodig algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen geïndiceerd.

Accidentele orale inname kan leiden tot effecten die vergelijkbaar zijn met die van therapeutische concentraties van oraal toegediende clindamycine.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antinfectiemiddelen en antiseptica, excl. combinaties met corticosteroiden, antibiotica, ATC-code: G01AA10

Werkingsmechanisme
Clindamycine is een lincosamide-antibioticum dat de bacteriële eiwitsynthese op het niveau van het bacteriële ribosoom remt. Het antibioticum bindt bij voorkeur aan de 50S ribosomale subeenheid en beïnvloedt het translatieproces. Hoewel clindamycinefosfaat in vitro inactief is, zet snelle *in vivo* hydrolyse deze verbinding om in het antibacteriële actieve clindamycine.

Clindamycine is, zoals de meeste remmers van de eiwitsynthese, overwegend bacteriostatisch en de werkzaamheid hangt samen met de tijd dat de concentratie van het actieve ingrediënt boven de MIC van het infecterende organisme blijft.

Resistentie tegen clindamycine is meestal te wijten aan modificaties van de doelplaats op het ribosoom, meestal door chemische modificatie van RNA-basen of door puntmutaties in RNA of soms in eiwitten. In sommige organismen is in vitro kruisresistentie aangetoond tussen lincosamiden, macroliden en streptogramines B. Er is kruisresistentie aangetoond tussen clindamycine en lincomycine.

Gevoeligheid *in vitro:*
Clindamycine is in vitro actief tegen de meeste stammen van de volgende organismen waarvan is gemeld dat ze in verband worden gebracht met bacteriële vaginose:

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

De standaardmethodologie voor het testen van de gevoeligheid van de potentiële bacteriële vaginosepathogenen, *Gardnerella vaginalis* en *Mobiluncus spp.*, is niet gedefinieerd.
EUCAST heeft de gevoeligheidsbreekpunten gepubliceerd voor clindamycine met betrekking tot Gram-negatieve en Gram-positieve anaeroben. Klinische isolaten die gevoelig testen voor clindamycine en resistent zijn tegen erythromycine, moeten ook worden getest op induceerbare clindamycine-resistentie met behulp van de D-test. De breekpunten zijn echter eerder bedoeld als richtlijn voor systemische antibioticabehandeling en niet voor lokale toepassing.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
De systemische absorptie van clindamycine werd geschat na een eenmaal daagse intravaginale dosis van één clindamycinefosfaat vaginale zetpil (overeenkomend met 100 mg clindamycine) toegediend aan 11 gezonde vrouwelijke vrijwilligers gedurende 3 dagen. Ongeveer 30% (bereik 6% tot 70%) van de toegediende dosis werd systemisch geabsorbeerd op dag 3 van de dosering op basis van de oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve (AUC). De systemische absorptie werd geschat met behulp van een subtherapeutische 100 mg intraveneuze dosis clindamycinefosfaat als vergelijkingsmiddel bij dezelfde vrijwilligers, evenals een dosis van 100 mg clindamycinefosfaat vaginale crème. De gemiddelde AUC na dag 3 van dosering met de zetpil was 3,2 µg•uur/ml (bereik 0,42 tot 11 µg•uur/ml). De Cmax waargenomen op dag 3 van dosering met de zetpil was gemiddeld 0,27 µg/ml (bereik 0,03 tot 0,67 µg/ml) en werd ongeveer 5 uur na dosering waargenomen (bereik 1 tot 10 uur). Daarentegen waren de AUC en Cmax na de enkelvoudige intraveneuze dosis respectievelijk gemiddeld 11 µg•uur/ml (bereik 5,1 tot 26 µg•uur/ml) en 3,7 µg/ml (bereik 2,4 tot 5,0 µg/ml). De gemiddelde schijnbare eliminatiehalfwaardetijd na toediening van de zetpil was 11 uur (bereik 4 tot 35 uur) en wordt geacht te worden beperkt door de absorptiesnelheid

De resultaten van dit onderzoek toonden aan dat de systemische blootstelling aan clindamycine (gebaseerd op AUC) uit de zetpil gemiddeld drie keer lager was dan die van een enkele subtherapeutische intraveneuze dosis clindamycine van 100 mg. In vergelijking met een vergelijkbare dosis clindamycine vaginale crème, was de systemische absorptie van de zetpil ongeveer 7 keer groter dan die na dosering van de vaginale crème met gemiddelde waarden van AUC en Cmax van 0,4 µg.uur/ml (bereik 0,13 tot 1,16 µg. uur/ml) en 0,02 µg/ml (bereik 0,01 tot 0,07 µg/ml) respectievelijk voor de vaginale crème van clindamycine. Bovendien zijn de aanbevolen dagelijkse en totale doses intravaginale clindamycine zetpil veel lager dan die welke gewoonlijk worden toegediend bij orale of parenterale clindamycinetherapie (100 mg clindamycine per dag gedurende 3 dagen, wat overeenkomt met ongeveer 30 mg per dag geabsorbeerd uit de zetpil vergeleken met 600 mg clindamycine per dag). tot 2700 mg/dag gedurende maximaal 10 dagen of meer, oraal of parenteraal). De totale systemische blootstelling aan clindamycine uit vaginale zetpillen van clindamycine is aanzienlijk lager dan de systemische blootstelling van therapeutische doses oraal clindamycinehydrochloride (tweemaal tot 20 maal lager) of parenteraal clindamycinefosfaat (40 maal tot 50 maal lager).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologie:
Clindamycinefosfaat (5 mg) gesuspendeerd in een hard vet (een zetpilbasis bestaande uit een mengsel van glyceriden van verzadigde vetzuren) zetpil werd getest in het rattenmodel waarbij de eierstokken waren verwijderd. De resultaten gaven aan dat de formulering milde vaginale irritatie veroorzaakte tijdens de behandeling die snel omkeerde nadat de behandeling was gestopt.

Kankerverwekkendheid/mutageniteit:
Er zijn geen langetermijnstudies uitgevoerd bij dieren met clindamycine om het carcinogene potentieel te evalueren. Een micronucleus bij ratten en een Ames-genotoxiciteitstest waren negatief.

Toxiciteit voor reproductie
Vruchtbaarheidsonderzoeken bij ratten die oraal werden behandeld met tot 300 mg/kg/dag clindamycine lieten geen effecten zien op de vruchtbaarheid of het paarvermogen. Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken bij dieren uitgevoerd waarbij gebruik werd gemaakt van de vaginale toedieningsweg.

In orale embryo-foetale ontwikkelingsstudies bij ratten en subcutane embryo-foetale ontwikkelingsstudies bij ratten en konijnen, werd embryofoetale toxiciteit waargenomen bij doses die maternale toxiciteit veroorzaakten. Bij ratten trad maternale sterfte op met blootstellingsmarges van ongeveer 400 maal ten opzichte van blootstelling van de patiënt. Bij konijnen trad maternale toxiciteit, waaronder abortussen, op bij blootstellingsmarges van 50 keer ten opzichte van de blootstelling van de patiënt. Embryofetale toxiciteit, waaronder verlies na implantatie en verminderde levensvatbaarheid, trad op bij konijnen bij blootstellingsmarges van 120-voudig. Clindamycine was niet teratogeen bij ratten en konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hard vet

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er is geen informatie beschikbaar over gelijktijdig gebruik met andere intravaginale producten. Het gebruik van latexcondooms wordt niet aanbevolen tijdens de behandeling met Yenlip. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Yenlip op latexmembranen.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Drie ovules worden geleverd in witte PVC-PE strips verpakt in een kartonnen doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruik dit product niet als de strips met pessaria zijn gescheurd, geopend of onvolledig zijn verzegeld.
Invoeging
• Haal het ovule uit de strip.
• Ga op je rug liggen met je knieën opgetrokken naar je borst.
• Breng het pessarium met de top van uw derde (middel)vinger zo ver mogelijk in de vagina in zonder ongemak te veroorzaken.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Besins Healthcare S.A.
Rue Washington 80
1050 Elsene
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE591617

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03/11/2021
Datum van laatste verlenging: 03/10/2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van de goedkeuring van de tekst: 10/2025