

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Flammazine®
Creme, 10 mg Sulfadiazin-Silber

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Gramm Creme enthält 10 mg feinmikronisiertes Sulfadiazin-Silber, N1-(Pyrimidin-2-yl)-sulfanilamid, Monosilbersalz.

Röntgenstrukturanalysen zufolge ist jedes Silberion von drei deprotonierten Sulfadiazin-Molekülen umgeben, und jedes Sulfadiazin-Molekül bindet seinerseits drei Silberionen. Daher ist die angegebene Strukturformel als Ausschnitt eines dreidimensionalen Molekülkomplexes anzusehen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Ein Gramm Flammazine® Creme enthält 70 mg Propylenglykol (E1520) und 40 mg Hexadecan-1-ol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme; weiße bis cremefarbene, sterile, hydrophile (O/W) Creme.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zum Auftragen auf oberflächliche, frische und infektionsgefährdete Wunden nach Verbrennungen, Verbrühungen und leichteren Säureverätzungen der Haut.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kinder und Jugendliche

Flammazine® Creme ist kontraindiziert für Frühgeborene und Neugeborene (siehe Abschnitt 4.3)

Art der Anwendung

Flammazine® Creme wird im Allgemeinen 1 mal täglich entweder direkt auf die geschädigten Hautareale in einer Schicht von 2 bis 3 mm Dicke unter sterilen Bedingungen oder mittels steriler Gaze aufgetragen. Alte Cremereste sollten jeweils zuvor entfernt werden.

Sofern Flammazine® Creme in der Packungsgröße „500 g im Weithalsgefäß“ vorliegt, sollte die Creme wegen der Gefahr einer Keimübertragung nur für jeweils einen Patienten verwendet werden. Es wird empfohlen, die Creme mit einem geeigneten Hilfsmittel, z.B. einem Spatel, zu entnehmen. Am Ende der Behandlung sollte im Weithalsgefäß verbliebene, unverbrauchte Creme nicht weiterverwendet werden.

Wird von der oben angegebenen Empfehlung abgewichen und ein Weithalsgefäß für mehrere Patienten verwendet, liegt es in der Verantwortung des Anwenders, zur Vermeidung einer Keimübertragung die Creme unter strenger Einhaltung aseptischer Bedingungen zu entnehmen.

Die Hinweise zur Haltbarkeit nach Anbruch, Abschnitt 6.3, sollten berücksichtigt werden.

Verbände sind nicht erforderlich, können aber genutzt werden, wenn es die indivi-

duellen Gegebenheiten des einzelnen Patienten erfordern.

Die Dauer der Anwendung liegt meist bei 10 bis 14 Tagen, richtet sich aber nach der zu Grunde liegenden Erkrankung.

Flammazine® Creme ist einfach anzuwenden, verursacht keine Schmerzen und verfärbt weder Kleidung noch Bettwäsche.

Flammazine® Creme wird unter aseptischen Bedingungen hergestellt und steril abgefüllt. Die Öffnung der Tube ist mit einem Sicherheitssiegel versehen. Entfernen Sie das Siegel, indem Sie es mit Hilfe der gezahnten Einkerbung auf der Oberseite der Verschlusskappe abdrehen.

4.3 Gegenanzeigen

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

Sulfonamide können einen Kernikterus verursachen. Flammazine® Creme ist daher kontraindiziert

- im dritten Trimenon der Schwangerschaft,
- sowie für Frühgeborene und Neugeborene.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besonders unter dem Einfluss von Sonnenlicht (UV-Licht) kann es zu einer Graufärbung der Haut im Anwendungsbereich der Creme (= Argyrose) kommen. Daher sollten die mit Flammazine® Creme behandelten Stellen keiner direkten Sonnenbestrahlung ausgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance unter 25 ml/min /1,73 m²), schweren Leberschäden, Schilddrüsenfunktionsstörungen oder bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamiden wie z.B. Sulfonylharnstoff-Antidiabetika oder Diuretika auf Sulfonamidbasis wird die Anwendung von Flammazine® Creme nicht empfohlen.

Fälle von lebensbedrohlichen Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN)) wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Flammazine® Creme berichtet.

Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome dieser schweren Nebenwirkungen informiert und engmaschig bezüglich des Auftretens von Hautreaktionen überwacht werden. Das Risiko für das Auftreten von SJS oder TEN ist in den ersten Behandlungswochen am höchsten.

Wenn Anzeichen oder Symptome für ein SJS oder eine TEN auftreten (z.B. ein progredienter Hautausschlag, oft mit Blasenbildung oder begleitenden Schleimhautläsionen), muss die Therapie mit Flammazine® Creme beendet werden.

Der Verlauf von SJS und TEN wird maßgeblich von der frühzeitigen Diagnosestellung und dem sofortigen Absetzen aller verdächtigen Arzneimittel bestimmt, d.h. frühzeitiges Absetzen verbessert die Prognose. Nach Auftreten eines SJS oder einer TEN in Zusammenhang mit der Anwendung von Flammazine® Creme darf der Patient nie wieder mit Flammazine® Creme behandelt werden.

Flammazine® Creme sollte bei „Langsam-Acetylierern“ mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit bekanntem Erythema multiforme (auch in der Anamnese), pathologischen Blutbildveränderungen mit Leukopenie, angeborenem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel der Erythrozyten, Hämoglobinanomalien wie Hb Köln und Hb Zürich, Nierenfunktionsstörungen, Leberschäden oder Leberfunktionsstörungen (z.B. akute Hepatitis) und akuter Porphyrrie sollten Nutzen und Risiken der Therapie sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Eine langandauernde oder eine großflächige Anwendung kann zu einer systemischen Resorption führen (siehe Abschnitt 4.9).

Flammazine® Creme enthält Propylenglykol und Hexadecan-1-ol, welche lokale Hautreizungen und Hautreaktion (z.B. Kontaktdermatitis) verursachen können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Flammazine® Creme enthält in einer Komplex-Verbindung ein Sulfonamid (Sulfadiazin). Aus Flammazine® Creme wird Sulfadiazin vom Körper aufgenommen (siehe Abschnitt 5.2). Daher sollte aus theoretischen Gründen an folgende – von der Sulfonamid-Dosis abhängige Interaktionen gedacht werden:

Sulfadiazin ist ein Inhibitor von CYP2C9 und kann Arzneimittelwechselwirkungen mit CYP2C9-Substraten hervorrufen.

Eine Möglichkeit ist die Änderung der Konzentration an aktiven Wirkstoffen aufgrund von Konkurrenzreaktionen um die Plasma-eiweißbindung. Dabei kann es zu einer Wirkungsverstärkung anderer Pharmaka (Antikoagulation, orale Antidiabetika aus der Gruppe der Sulfonylharnstoffe, Diphenylhydantion, Methotrexat, Thiopental) oder zur Wirkungsverstärkung der Sulfonamide (durch Probenecid, Indometacin, Phenylbutazon, Salicylate, Sulfinpyrazon) kommen.

Ferner kann eine direkte Reaktion mit den anderen Wirkstoffen erfolgen. Bei Gabe von Paraldehyd wird das Sulfonamid schneller metabolisiert, und zusammen mit Hexamethylenetetramin (Mehthenamin) findet eine Komplexbildung statt, wodurch eine schlechte Wasserlöslichkeit bewirkt wird, mit Kristallurie als möglicher Folge. In Kombination mit Mandelsäure steigt über eine Ansäuerung des Urins die Gefahr der Auskristallisation.

Drei Tage vor und drei Tage nach einer oralen Typhusimpfung mit attenuiertem Lebendimpfstoff sollte die Anwendung von Flammazine® Creme vermieden werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Während allen Phasen der Schwangerschaft gelangen Sulfonamide leicht über die Plazenta zum Fötus. Im dritten Trimenon der Schwangerschaft ist Flammazine® Creme kontraindiziert, da beim Ungeborenen die Bilirubin-Albumin-Bindung durch

Flammazine® Creme



Sulfonamide aufgehoben und ein Kernikterus ausgelöst werden kann (siehe Abschnitt 4.3). Das Arzneimittel sollte während der anderen Schwangerschaftsphasen nur angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt.

Stillzeit

Obwohl einige Berichte über unerwünschte Wirkungen von Sulfonamiden bei über die Muttermilch exponierten Säuglingen vorliegen, stellt die durch die Milch aufgenommene Menge für gesunde Säuglinge sehr wahrscheinlich kein besonderes Risiko dar. Da aber alle Sulfonamide das Risiko eines Kernikterus erhöhen, ist bei der Anwendung von Flammazine® Creme während der Stillzeit Vorsicht geboten.

Neugeborene mit Hyperbilirubinämie oder Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel der Erythrozyten sowie Frühgeborene sollten dagegen während der Behandlung nicht gestillt werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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)

Siehe Tabelle oben

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei großflächiger Anwendung, insbesondere bei starker Hautentzündung oder bei schweren Verbrennungen, sind die nach oraler Einnahme von Sulfadiazin bekannten Nebenwirkungen wie Blutbildveränderungen, Anämie, Leber- und Nierenveränderungen (Lebernekrose, interstitielle Nephritis), Kristallurie, Arzneimittelfieber, urtikarielle Hautausschläge und Hypoglykämie nicht auszuschließen.

Bei zwei Schwerstverbrannten, die mit außerordentlich hohen Dosen (mehr als 10 kg Creme pro Tag) behandelt wurden, wurde eine deutlich erhöhte Serumsmolalität beschrieben (siehe Abschnitt 4.9).

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 über das

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>Selten:</i> Leukopenie* <i>Nicht bekannt</i> Methämoglobinämie
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Gelegentlich:</i> Überempfindlichkeitsreaktionen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Gelegentlich:</i> Hautrötung, Hautausschlag, Argyrose, Hautverfärbungen <i>Sehr selten:</i> schwere Hautreaktionen: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4) Allergische Dermatitis, Kontaktdermatitis, Ekzem <i>Nicht bekannt:</i> Juckreiz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Gelegentlich:</i> Brennen am Ort der Anwendung, Schmerzen Absonderung eines Exsudates

* Die Blutbildveränderungen haben sich in den meisten dieser Fälle trotz Weiterbehandlung wieder normalisiert.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn,

Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome der Intoxikation:

Zusätzlich zu den im Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ aufgeführten Effekten stehen die Symptome einer Überdosierung im Zusammenhang mit den systemischen Effekten von Sulfadiazin und Silber.

Der Sulfonamid-Anteil von Sulfadiazin-Silber kann bei großflächiger Anwendung systemisch resorbiert werden. Erhöhte Silberwerte im Serum können nach länger andauernder Anwendung von Sulfadiazin-Silber in hohen Dosierungen auftreten, die sich aber nach dem Absetzen von Sulfadiazin-Silber wieder normalisieren.

Eine deutlich erhöhte Serumsmolalität wurde beschrieben bei Schwerstverbrannten, bei Applikation von bis zu 10 kg Flammazine® Creme/Tag. Als Ursache wurde Propylenglykol (Bestandteil der Cremegrundlage) ermittelt, dessen Resorption durch großflächige ganzdermale Verbrennungen begünstigt ist.

b) Therapie der Intoxikation:

Die Therapie bei Überdosierung erfolgt durch Absetzen des Präparates und symptomatische Behandlung der Überdosierungserscheinungen.

Gegebenenfalls sind Kontrollen der Nierenfunktion und des Blutbildes durchzuführen.

Resorbiertes Sulfadiazin ist sowohl bei Hämodialyse als auch bei Peritonealdialyse gut dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Chemotherapie zur topischen Anwendung, Sulfonamide

ATC-Code:

D06B Chemotherapeutika zur topischen Anwendung

D06BA Sulfonamide

D06BA01 Sulfadiazin-Silber

Wirkmechanismus:

Der Wirkmechanismus ist noch nicht genau geklärt. Nach vorherrschender Meinung ist Sulfadiazin-Silber als Depotform anzusehen, aus der Silberionen freigesetzt und komplex an mikrobielle DNS gebunden werden. Sulfadiazin wird in die extrazelluläre Flüssigkeit freigesetzt. Einige Autoren weisen auf eine Bindung des gesamten Komplexes an die Bakterienzellwand hin.

Spektrum der antibakteriellen Wirkung von Sulfadiazin-Silber

Sulfadiazin-Silber ist nach mikrobiologischen in vitro Versuchen bakterizid und/oder bakteriostatisch wirksam gegen eine große Zahl von Keimen, insbesondere gegen solche, die bei Verbrennungen im Vordergrund stehen wie *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, Proteusarten und fungizid gegen *Candida albicans*. Minimale Hemmkonzentrationen (MHK) von Sulfadiazin-Silber in vitro für einige wichtige Keime:

Mikroorganismen	MHK (AgSD µg/ml)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	50
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	25
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	6,25
<i>Klebsiella</i>	100
<i>Enterobacter species</i>	100
<i>Enterobacter cloacae</i>	50
<i>Escherichia coli</i>	50

Proteus mirabilis	50
Morganella morganii	50
Providencia rettgeri	6,25
Proteus vulgaris	1,56
Providencia	12,5
Serratia	100
Citrobacter	50
Herellea	50
Shigella flexneri	100
Mima	6,25
Staphylococcus aureus	100
Staphylococcus epidermidis	50
Enterococcus	
(Gruppe D-Streptococcus)	100
Streptococcus pyogenes	12,5
Corynebacterium diptheriae	12,5
Clostridium perfringens	100
Herpes virus hominis	10
Treponema pallidum	6,25
Candida albicans	100
Aspergillus fumigatus	100
Aspergillus flavus	100
Mucor pusillus	59
Rhizopus nigricans	100
Microsporum audouinii	25
Microsporum canis	50
Microsporum ferrugineum	50
Trichophyton violaceum	50
Trichophyton verrucosum	50
Trichophyton mentagrophytes	25
Trichophyton rubrum	50
Trichophyton schoenleinii	50
Trichophyton tonsurans	50
Epidermophyton floccosum	50

Freies Sulfadiazin hat höhere MHK als Sulfadiazin-Silber.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei mehrwöchiger topischer Anwendung von markiertem Sulfadiazin-Silber auf Brandwunden konnte gezeigt werden, dass nur ein verschwindend geringer Prozentsatz (< 1 %) des radioaktiven Silbers resorbiert wird. Es ist bekannt, dass Silber eine hohe Affinität zu Proteinen hat. Dies erklärt, dass es aus der Sulfadiazin-Silber-Verbindung herausgelöst wird, indem es vorübergehend an Proteine aus dem Wundexsudat gebunden wird. Das dabei freigesetzte Sulfadiazin wird zu einem geringen Teil (bis zu 10 %) resorbiert, und 2/3 davon werden mit dem Harn ausgeschieden.

Vom Sulfadiazin wurden bei Patienten, die wegen großflächiger Brandwunden 500 bis 1000 g/Tag Flammazine® Creme erhielten, Plasmaspiegel zwischen 1 und 2 mg/100 ml gemessen. Die Urinkonzentration betrug 6 bis 40 mg/100 ml, je nachdem, wie groß der Anteil der Verbrennung an der Gesamtkörperoberfläche war.

Resorbiertes Sulfadiazin geht vorübergehend eine Bindung mit Plasmaproteinen ein.

Resorbiertes Sulfadiazin passiert die Plazenta wie andere Sulfonamide.

Verteilung

Silber wird in Körpergewebe wie Leber, Nieren und Gehirn verteilt.

Sulfadiazin liegt proteingebunden vor.

Biotransformation

Sulfadiazin wird in der Leber acetyliert und oxydiert durch CYP2C9-Isoenzyme.

Elimination

Sulfadiazin und Silber werden über die Nieren ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Eigenschaften:

Umfangreiche Toxizitätsstudien mit Sulfadiazin-Silber an Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen haben weder bei der dermalen noch bei der subkutanen Applikation systemische Effekte ergeben.

Bei Studien an Kaninchen mit einer einprozentigen Sulfadiazin-Silber Creme in einer Dosierung von 5 g/kg/Tag 90 Tage lang wurde kein Substanz bezogener Effekt auf Futtermittelaufnahme, Körpergewicht, Verhalten der Tiere, hämatologische und klinisch-chemische Werte gesehen, auch wurden keine signifikanten Veränderungen an den Organen der Versuchstiere gefunden.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential:

Aus Tierstudien liegen keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Sulfadiazin-Silber vor, eine dermale Langzeitapplikation führte zu einer Argyrose der inneren Organe.

Sulfadiazin-Silber wurde nicht ausreichend auf mutagene Wirkungen geprüft. Bisherige Testergebnisse (Ames-Test) waren negativ.

Reproduktionstoxizität:

In teratologischen Studien an Ratten und Kaninchen wurde keine Sulfadiazin-Silber bezogene teratogene Potenz beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Propylenglycol (E1520), Hexadecan-1-ol

Hilfsstoffe:

Glycerolmonostearat 40–55 %, dickflüssiges Paraffin, gereinigtes Wasser, Polysorbat 60 (E435), Polysorbat 80 (E433)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Anbruch:

Die Haltbarkeit nach Anbruch beträgt 2 Wochen unter Verbrauchsbedingungen. Flammazine® Creme sollte auch vor Ablauf des Verfalldatums nicht mehr verwendet werden, wenn das Aussehen nicht mehr homogen ist oder Farbveränderungen (zu rosa, schwarz oder silber) auftreten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackungen mit:

- 25 g Creme, Tube
- 50 g Creme, Tube
- 80 g Creme, Tube
- 500 g Creme, Weithalsgefäß

Klinikpackung mit:

- 1000 g (20 × 50 g)
- 3000 g (6 × 500 g)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Alliance Pharma (Ireland) Ltd
United Drug House
Magna Drive
Dublin
D24 X0CT
Irland
E-Mail: info@alliancepharma.co.uk

Pharmazeutische und medizinische Anfragen:
E-Mail: arzneimittelsicherheit@alliancepharma.co.uk

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

39155.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

14.08.2000/ 18.04.2012

10. STAND DER INFORMATION

02/01/2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt