

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Flammazine®
Creme, 10 mg Sulfadiazin-Silber

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Gramm Creme enthält 10 mg fein-mikronisiertes 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.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

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, Art und Dauer 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® in der Packungsgröße „500 g im Weithalsgefäß“ vorliegt, sollte die Creme wegen der Gefahr einer Keimübertragung nur für jeweils einen Patienten verwendet werden.

Es empfiehlt sich, 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 individuellen 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

Bei Patienten mit bekannter Sulfonamid-überempfindlichkeit, Überempfindlichkeit gegenüber einem der anderen Bestandteile von Flammazine® Creme, Erythema exsudativum multiforme (auch in der Anamnese), pathologischen Blutbildveränderungen mit Leukopenie, angeborenem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel der Erythrozyten, Hämoglobinanomalien wie Hb Köln und Hb Zürich, schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance unter 25 ml/min/1,73 m²), schweren Leberschäden oder Leberfunktionsstörungen (z. B. akute Hepatitis) und akuter Porphyrie sollten Nutzen und evtl. Risiken der Therapie sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Als relative Kontraindikationen gelten leichte Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Überempfindlichkeit gegen Sulfonamid- und Antidiabetika und Diuretika auf Sulfonamidbasis.

Obwohl in zahlreichen klinischen Untersuchungen bisher nicht über Sensibilisierungen gegenüber Sulfadiazin-Silber berichtet wurde, sollten diese aus rein theoretischen Gründen nicht ausgeschlossen werden.

Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit siehe unter Punkt 4.6.

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.

Propylenglykol kann Hautreizungen hervorrufen.

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 5.2). Daher sollte aus theoretischen Gründen an folgende – von der Sulfonamid-Dosis abhängige Interaktionen gedacht werden:

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 (Antikoagulantien, orale Antidiabetika aus der Gruppe der Sulfonharnstoffe, 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 Hexamethylentetramin (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.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Da ein geringer Teil Sulfadiazin vom Körper aufgenommen wird, ist Sulfadiazin-Silber während der Schwangerschaft, vor allem im 1. Trimenon nur unter strenger Nutzen-Risiko-Abschätzung anzuwenden.

In den letzten Wochen der Schwangerschaft sollte eine enge Indikationsstellung für Sulfadiazin-Silber erfolgen, da beim Ungeborenen durch Sulfonamide die Bilirubin-Albumin-Bindung aufgehoben und ein Kernikterus ausgelöst werden kann.

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

Es ist nicht davon auszugehen, dass Flammazine® Creme zu einer Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens führt.

4.8 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)

Gelegentlich können unter der Therapie mit Flammazine® Creme Hautreaktionen in der Form von Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Hautrötungen (Skin rash), brennendes Gefühl oder Schmerz können beobachtet werden oder in sehr seltenen Fällen allergische Dermatitis, Kontaktdermatitis oder Ekzeme. Ebenfalls kann es auf der Wundoberfläche zur Absonderung eines (grauen) sterilen Exsudats kommen. Der Elektrolythaushalt wird nicht oder nur geringfügig beeinflusst. Besonders unter dem Einfluss von Sonnenlicht (UV-Licht) kann es zu einer Graufärbung der Haut im Anwen-

Flammazine® Creme

Sinclair Pharma GmbH

dungsbereich der Creme (= Argyrose) kommen.

In seltenen Fällen wurde bei der Therapie schwerer Verbrennungen mit Flammazine® Creme eine Verminderung der Zahl der weißen Blutkörperchen (Leukopenie) beobachtet. Die Blutbildveränderungen haben sich in den meisten dieser Fälle trotz Weiterbehandlung wieder normalisiert. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten dieser Blutbildveränderungen und der Behandlung von Flammazine® Creme ist nicht sicher nachgewiesen.

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 völlig auszuschließen.

Folgende Nebenwirkungen, die nach oraler Einnahme auftreten können, traten bisher bei lokaler Anwendung nicht auf: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Purpura, Photodermatose, Erythema nodosum, Stevens-Johnson-Syndrom und Lyell-Syndrom, exfoliative Dermatitis, Kopf- und Gelenkschmerzen, cholestatische Hepatose und Folsäuremangel.

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

Die Cremegrundlage besteht unter anderem aus Propylenglykol und Hexadecan-1-ol. In seltenen Fällen können durch diese Komponenten Überempfindlichkeitsreaktionen wie z. B. Brennen oder Schmerzen hervorgerufen werden.

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

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:

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 Serumosmolalität 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 Hämo- als auch bei Peritonealdialyse gut dialysabel.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Chemotherapeutika zur topischen Anwendung
ATC-Code: D06BA01

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. 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 auf *Candida albicans*. Minimale Hemmkonzentrationen (MHK) von Sulfadiazin-Silber in vitro für einige wichtige Keime:

Mikroorganismen	MHK (µg AgSD/ml)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	50
<i>Pseudomonas multiphila</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
<i>Proteus mirabilis</i>	50
<i>Proteus morgani</i>	50
<i>Proteus rettgeri</i>	6,25
<i>Proteus vulgaris</i>	1,56
<i>Providencia</i>	12,5
<i>Serratia</i>	100
<i>Citrobacter</i>	50
<i>Herellea</i>	50
<i>Shigella flexneri</i>	100
<i>Mima</i>	6,25
<i>Staphylococcus aureus</i>	100
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	50
<i>Enterococcus</i>	
(Gruppe D- <i>Streptococcus</i>)	100
<i>Streptococcus pyogenes</i>	12,5
<i>Corynebacterium diptheriae</i>	12,5
<i>Clostridium perfringens</i>	100
<i>Herpes virus hominis</i>	10
<i>Treponema pallidum</i>	6,25
<i>Candida albicans</i>	100

<i>Aspergillus fumigatus</i>	100
<i>Aspergillus flavus</i>	100
<i>Mucor pusillus</i>	59
<i>Rhizopus nigricans</i>	100
<i>Microsporon audouinii</i>	25
<i>Microsporon canis</i>	50
<i>Microsporon ferrugineum</i>	50
<i>Trichophyton violaceum</i>	50
<i>Trichophyton verrucosum</i>	50
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	25
<i>Trichophyton rubrum</i>	50
<i>Trichophyton schoenleinii</i>	50
<i>Trichophyton tonsurans</i>	50
<i>Epidermophyton floccosum</i>	50

Freies Sulfadiazin hat höhere MHK als Sulfadiazin-Silber

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei mehrtägiger 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 $\frac{2}{3}$ 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.

Sulfadiazin wird in der Leber acetyliert und oxydiert.

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 Futteraufnahme, 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 ist keine Sulfadiazin-Silber bezogene teratogene Potenz beobachtet worden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wirksame Bestandteile:

Propylenglycol

Hilfsstoffe:

Glycerolmonostearat 40–55 %, Dickflüssiges Paraffin, Gereinigtes Wasser, Polysorbat 60, Polysorbat 80, Hexadecan-1-ol.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Anbruch:

Die Haltbarkeit nach Anbruch beträgt 2 Wochen unter Verbrauchsbedingungen. Flammazine® 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.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sinclair Pharma GmbH
Westhafenplatz 1
60327 Frankfurt am Main
Deutschland
E-Mail: info.de@sinclairpharma.com

Pharmazeutische und medizinische
Anfragen:
E-Mail:
produktsicherheit@sinclairpharma.com

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

05/2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt