

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Stiemycine®
2 % Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

10 ml Lösung enthalten 0,2 g Erythromycin und 4,9 g Ethanol absolut (mind. 99,4 %). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Propylenglycol (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Alle Formen der Akne, insbesondere entzündliche Formen mit Papeln und Pusteln.

Hinweis:

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Jugendliche und Erwachsene

Soweit vom Arzt nicht anders verordnet, wird Stiemycine 2-mal täglich auf die befallenen, vorher gereinigten und abgetrockneten Hautareale aufgetragen.

Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Stiemycine ist bei der Anwendung an Kindern unter 12 Jahren nicht untersucht worden, da Akne vulgaris selten in dieser Altersgruppe vorkommt.

Ältere Patienten

Es gelten keine besonderen Empfehlungen für die Anwendung bei älteren Patienten.

Nierenfunktionsstörungen/Leberfunktionsstörungen

Eine Anpassung der Dosierung ist nicht erforderlich.

Aufgrund der sehr geringen perkutanen Absorption von Erythromycin bei topischer Anwendung ist eine systemische Exposition von klinischer Signifikanz nicht zu erwarten.

Art der Anwendung

Stiemycine ist zur Anwendung auf der Haut bestimmt.

Stiemycine wird mit der Applikatorflasche direkt auf die Haut aufgetragen.

Dauer der Anwendung

Zur Erzielung eines guten Behandlungserfolges soll Stiemycine über einen Zeitraum von mindestens 6 bis 8 Wochen angewendet werden.

Wenn nach 6 bis 8 Wochen keine Besserung eintritt oder sich die Erkrankung verschlechtert, sollte die Behandlung beendet werden.

Der behandelnde Arzt sollte den Nutzen einer 12 Wochen überschreitenden Behandlung wegen des erhöhten Risikos einer Antibiotikaresistenz überprüfen.

Die Therapiedauer sollte 6 Monate nicht überschreiten.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund der Entflammbarkeit von Stiemycine sind die Patienten anzuweisen, während und unmittelbar nach der Anwendung offene Flammen und Hitze (einschließlich des Gebrauchs von Haartrocknern) zu meiden und nicht zu rauchen (siehe auch Abschnitt 6.4).

Die gleichzeitige Anwendung topischer Akne-Therapeutika sollte mit Vorsicht erfolgen, da eine kumulative irritierende Wirkung auftreten kann. Dies gilt insbesondere für die Anwendung von Peelings, abschuppenden oder abrasiven Substanzen. Sollte eine Irritation oder Dermatitis auftreten, sollte die Anwendung von Stiemycine beendet werden.

Kontakt mit Mund, Augen, Lippen, Schleimhäuten oder verletzter Haut sollte vermieden werden.

Resistenz gegenüber Erythromycin

Eine Kreuzresistenz und Kreuzempfindlichkeit kann gegenüber anderen Makrolid-Antibiotika oder gegenüber Clindamycin auftreten.

Der Gebrauch von antibiotischen Arzneimitteln kann zur Vermehrung Antibiotikaresistenter Organismen führen. Sollte dies auftreten, ist die Anwendung zu beenden.

Pseudomembranöse Colitis

Erythromycin sollte bei Patienten mit bestehender oder einer Vorgeschichte von lokaler Enteritis, Colitis ulcerosa oder Antibiotika-assoziiierter Colitis (einschließlich pseudomembranöser Colitis) mit Vorsicht angewendet werden.

Von pseudomembranöser Colitis wurde im Zusammenhang mit nahezu allen Antibiotika, einschließlich Erythromycin, berichtet und diese kann im Schweregrad zwischen mild bis lebensbedrohlich variieren. Obwohl dies bei topisch angewendetem Erythromycin unwahrscheinlich ist, sollte beim Auftreten von schweren oder anhaltenden Durchfällen oder abdominalen Krämpfen die Behandlung sofort abgebrochen und der Patient weiter untersucht werden, da diese Symptome eine Antibiotika-assoziierte Colitis anzeigen können.

Propylenglycol kann Hautreizungen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Clindamycin und Erythromycin haben *in-vitro* einen Antagonismus gezeigt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten zur topischen Anwendung von Erythromycin während der

Schwangerschaft vor. Da die Resorption von Erythromycin bei der topischen Anwendung sehr gering ist, ist kein Effekt während der Schwangerschaft zu erwarten. Dennoch sollte topisches Erythromycin während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus überwiegt.

Stillzeit

Die perkutane Absorption von Erythromycin ist sehr gering. Es ist jedoch unbekannt, ob Erythromycin bei topischer Anwendung in die humane Muttermilch übergeht. Bei oraler oder parenteraler Anwendung geht Erythromycin in die humane Muttermilch über.

Topisches Erythromycin sollte daher während der Stillzeit nur angewendet werden, wenn der Nutzen das potentielle Risiko für den Säugling überwiegt.

Bei Anwendung während der Stillzeit sollte Erythromycin nicht im Bereich der Brust aufgetragen werden, um eine unbeabsichtigte orale Aufnahme von Erythromycin durch den Säugling zu verhindern.

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

Stiemycine hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

Siehe Tabellen auf Seite 2

Propylenglycol kann Hautreizungen hervorrufen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Symptome und Anzeichen

Im Falle einer versehentlichen oralen Aufnahme können die gleichen gastrointestinalen Nebenwirkungen beobachtet werden wie bei oral angewendetem Erythromycin.

Die Formulierung enthält eine signifikante Menge an Ethanol. Dessen systemische Absorption sollte im Falle einer Überdosierung als Möglichkeit in Erwägung gezogen werden.

Daten aus klinischen Studien

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Brennendes Hautgefühl, Irritation der Haut, Trockenheit der Haut (insbesondere zu Beginn der Behandlung), Stechen am Applikationsort, Rötung am Applikationsort (insbesondere zu Beginn der Behandlung)	Sehr häufig

Daten aus Berichten nach Markteinführung

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Allergische Reaktionen	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall, abdominale Beschwerden, Schmerzen im oberen Bauchraum	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag, Urtikaria, Pruritus	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gesichtsödem	Nicht bekannt

Therapie

Die weitere Behandlung der Überdosierung sollte wie klinisch angezeigt durchgeführt werden oder sollte, wo zutreffend, entsprechend den Empfehlungen der nationalen Giftinformationszentralen erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Erythromycin ist ein Makrolid-Antibiotikum mit einem 14-gliedrigen Laktoring, ATC-Code: D10AF02

Wirkmechanismus

Der Wirkungsmechanismus von Erythromycin beruht auf der Hemmung der Proteinbiosynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms. Hieraus resultiert zumeist eine bakteriostatische Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

Resistenzmechanismen

- Eine Resistenz gegenüber Erythromycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:
- Efflux: Eine Resistenz kann durch Erhöhung der Anzahl von Effluxpumpen in der Zytoplasmamembran hervorgerufen werden, von der ausschließlich 14- und 15-gliedrige Makrolide betroffen sind (sog. M-Phänotyp).
 - Veränderung der Zielstruktur: Durch Methylierung der 23S rRNS ist die Affinität zu den ribosomalen Bindungsstellen erniedrigt, wodurch es zur Resistenz gegenüber Makroliden (M), Linkosamiden (L) und Streptograminen der Gruppe B (S_B) kommt (sog. MLS_B-Phänotyp).
 - Durch Effluxpumpen kann Erythromycin aktiv aus der Zelle transportiert werden.

- Die enzymatische Inaktivierung von Makroliden ist nur von untergeordneter klinischer Bedeutung.

Beim M-Phänotyp liegt eine vollständige Kreuzresistenz von Erythromycin mit Azithromycin, Clarithromycin bzw. Roxithromycin vor. Beim MLS_B-Phänotyp besteht zusätzlich Kreuzresistenz mit Clindamycin und Streptogramin B. Mit dem 16-gliedrigen Makrolid Spiramycin besteht eine partielle Kreuzresistenz.

Grenzwerte

Die Testung von Erythromycin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe für Erythromycin. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

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 auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Erythromycin 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 Erythromycin anzustreben.

Bei der lokalen Anwendung auf der Haut werden meist deutlich höhere Konzentrationen des Antibiotikums erreicht als bei der systemischen Anwendung. Dadurch be-

dingt kann eine klinische Wirksamkeit auch bei Keimen gegeben sein, die in der *in-vitro*-Resistenzbestimmung intermediär empfindlich sind oder auf Grund einer relativ moderaten Erhöhung der minimalen Hemmkonzentrationen als resistent eingestuft werden.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Dezember 2009; den Angaben liegen die o.g. Grenzwerte für die systemische Anwendung zugrunde):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Propionibacterium acnes</i> ^o
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) ⁺

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

⁺ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Was Resorption und Ausscheidung von Erythromycin betrifft, kann generell gesagt werden, dass diese nur bei oraler Therapie eine Rolle spielen. Bei Studien konnten bei zweimonatiger, topischer Anwendung von 2 % Erythromycin keine Serumspiegel nachgewiesen werden.

In der alkoholischen Lösung penetriert Erythromycin in die Talgdrüseninfundibula und wirkt dort bakteriostatisch.

Erythromycin wird aus alkoholischer Grundlage genügend freigegeben. Dies konnte durch *in-vivo*-(Zyanoacrylmethode) und *in-vitro*-Untersuchungen (Lochplattentest) gesichert werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Propylenglycol, Lauromacrogol 400.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch: Bis zum Ende des Verfalldatums.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die Flasche nach der Anwendung fest verschließen.

Der Inhalt ist entflammbar. Vor Feuer, Flammen, Hitze und direkter Sonnenbestrahlung schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune Glasflasche mit einem Applikator, dessen Tupfer aus Nylon gefertigt ist, und einem Schraubverschluss.

Inhalt: 25 ml und 50 ml (mit Applikator).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1 22 33 55
Service Fax: 0800 1 22 33 66
E-Mail: produkt.info@gsk.com
<http://www.glaxosmithkline.de>
Mitvertrieb:
Stiefel GmbH & Co. KG
Industriestraße 32–36
23843 Bad Oldesloe

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Zul.-Nr.: 5456.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
18.12.1984

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
18.12.2008

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

PAE 17652, 17798

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt