

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Flammazine Creme

Wirkstoff: Sulfadiazin-Silber

2. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Sulfonamid-Silbersalzhaltige Creme

3.2 Arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge

1 g 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.

3.3 Weitere Bestandteile (Hilfsstoffe)

Cetylalkohol, Propylenglykol, dickflüssiges Paraffin, Polysorbat 60, Polysorbat 80, Glycerolmonostearat 40-50 %, gereinigtes Wasser.

4. Anwendungsgebiete

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

5. Gegenanzeigen

Bei Patienten mit bekannter Sulfonamidüberempfindlichkeit, 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), schwere 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 Sulfonamidharnstoff-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.

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.

6. Nebenwirkungen

Gelegentlich können unter der Therapie mit Flammazine Creme Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Hautrötungen (skin rash) können beobachtet werden. 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 Anwendungsbereich 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 mit 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. 12.).

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Gebrauch

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.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Flammazine Creme enthält in einer Komplex-Verbindung ein Sulfonamid (Sulfadiazin). Aus Flammazine Creme wird Sulfadiazin vom Körper aufgenommen (siehe 13.3). 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 Plasmaeiweißbindung. Dabei kann es zu einer Wirkungsverstärkung anderer Pharmaka (Antikoagulantien, orale Antidiabetika aus der Gruppe der Sulfonylharnstoffe, Diphenylhydantoin, 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 (Methenamin) 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.

8. Warnhinweise

entfällt

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

entfällt

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Flammazine Creme wird im allgemeinen 1mal 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.

11. Art und Dauer der Anwendung

Im Falle der Verwendung des Flammazine Topfs darf dieser nur für ein und denselben Patienten benutzt werden. Es empfiehlt sich, die Creme mit einem Spatel zu entnehmen. Am Ende der Behandlung soll im Topf verbleibende unverbrauchte Creme nicht weiterverwendet 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 zugrundeliegenden Erkrankung.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

a) Symptome der Intoxikation

Der Sulfonamid-Anteil von Sulfadiazin-Silber kann bei großflächiger Anwendung systemisch resorbiert werden.

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

b) Therapie von Intoxikationen

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

Gegebenenfalls sind Kontrollen der Nierenfunktion und des Blutbildes durchzuführen.

Resorbiertes Sulfadiazin ist sowohl bei Hämo- als auch bei Peritonealdialyse gut dialysabel.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

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:

	MHK
Mikroorganismen	µg AgSD/ml
Pseudomonas aeruginosa	50
Pseudomonas multiphilia	25
Pseudomonas fluorescens	6,25
Klebsiella	100
Enterobacter species	100
Enterobacter cloacae	50
Escherichia coli	50
Proteus mirabilis	50
Proteus morganii	50
Proteus 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 diphtheriae	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
Microsporon audouinii	25
Microsporon canis	50
Microsporon 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.

13.2 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/die 90 Tage lang wurde kein substanzbezogener Effekt auf Futteraufnahme, Körpergewicht, Verhalten der Tiere, hämatologische und klinisch-chemische Werte gesehen, auch wurden keine signifikanten Veränderungen an den Organen der Versuchstiere gefunden.

In teratologischen Studien an Ratten und Kaninchen ist keine Sulfadiazin-Silberbezogene teratogene Potenz beobachtet worden.

Kanzerogenes und mutagenes 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.

13.3 Pharmakokinetik

und

13.4 Bioverfügbarkeit

Bei mehrtägiger topischer Applikation 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/die 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.

14. Sonstige Hinweise

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 Tube ist versiegelt. Die Sicherungskappe wird gelöst, indem vor der ersten Anwendung die Verschlusskappe nach rechts und anschließend wie üblich nach links gedreht wird.

15. Dauer der Haltbarkeit

Entsprechend der im Lieferland festgelegten Haltbarkeitsdauer

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

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Vor Frost schützen. Nicht über 25°C lagern.

16.1 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von nicht verwendeten Arzneimitteln, oder sonstige besondere Vorsichtsmaßnahmen, um Gefahren für die Umwelt zu vermeiden

keine

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

OP mit 50 g Creme

OP mit 100 g (2 x 50 g) Creme

OP mit 500 g (10 x 50 g) Creme

AP mit 1000 g (20 x 50 g) Creme

18. Stand der Information

Juli 2001

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH

Am Gänslehen 4 - 6

83451 Piding

Tel.: 08651/704-0