

## SAMENVATTING VAN DE PRODUKTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flammazine, 1% crème

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Flammazine bevat 1% zilverulfadiazine.

Hulpstoffen met bekend effect:

Een gram Flammazine crème bevat 70 mg propyleenglycol (E1520) en 40 mg cetylalcohol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Crème.

Steriele, witte tot gebroken witte hydrofiele (o/w) crème.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Ter preventie en behandeling van infecties bij ernstige brandwonden en decubitus ulcera.

Toepassing van Flammazine is een mogelijke behandeloptie bij toxische epidermale necrolyse.

Er moet rekening worden gehouden met officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Flammazine moet minstens eenmaal per dag in een laag van ten minste 2-3 mm dik, direct of met steriel gaas op de wond worden aangebracht. Restanten van de crème worden verwijderd met een steriel gaas en fysiologische zoutoplossing.

De verpakking dient slechts voor één patiënt te worden gebruikt.

##### *Pediatrische patiënten*

Er zijn slechts beperkte gegevens uit klinische studies beschikbaar over de veiligheid van Flammazine bij kinderen. Cumulatieve data suggereren dat er geen aanpassing van de dosering van Flammazine nodig is (zie ook rubriek 4.4 ten aanzien van het gebruik bij neonaten).

##### *Oudere patiënten*

Cumulatieve data (zowel gegevens uit klinische studies als post-marketing gegevens) suggereren dat er geen aanpassing van de dosering van Flammazine nodig is. Grotere gevoeligheid in oudere patiënten kan echter niet worden uitgesloten.

##### *Dosering bij patiënten met een nierfunctiestoornis of leverfunctiestoornis*

Aanpassing van de dosering van Flammazine voor de behandeling van deze patiënten is niet nodig (zie rubriek 4.4 ten aanzien van cumulatie bij nier- en leverfunctiestoornissen).

### *Duur van de behandeling*

De duur van de behandeling dient individueel te worden bepaald en gebaseerd te zijn op de periodieke evaluatie van de wond. Het gebruik moet na 2 weken worden beoordeeld en het behandelplan moet dienovereenkomstig worden aangepast

### **4.3 Contra-indicaties**

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

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Voorzichtigheid moet worden betracht bij het behandelen van patiënten met overgevoeligheid voor sulfonamiden, nierfalen en beschadiging van leverparenchym. Geadviseerd wordt het aantal leukocyten te bepalen bij de waarneming van symptomen, die kunnen duiden op een leukopenie of wanneer bekend is dat de patiënt overgevoelig is voor sulfonamiden.

Sulfadiazine wordt door de lever voornamelijk gemetaboliseerd door acetylering, hetgeen afhankelijk is van genetische variatie. Derhalve dient het gebruik van topische zilversulfadiazine bij patiënten die langzaam acetyleren zorgvuldigheid te worden bewaakt, vanwege het mogelijke risico op de ontwikkeling van overgevoelighedsreacties.

Voornamelijk onder invloed van zonlicht kan een grijze verkleuring van de huid optreden (zie rubriek 4.8).

Patiënten met deficiëntie van glucose-6-fosfaat dehydrogenase, of bij wie dit vermoed wordt, dienen nauwgezet te worden bewaakt vanwege mogelijke hemolyse.

Langdurig gebruik of behandeling van grote lichaamsoppervlakken kan resulteren in systemische absorptie (zie rubrieken 4.9 en 5.2)

Aangezien alle sulfonamiden kernicterus kunnen veroorzaken moet zilversulfadiazine rond de bevalling, bij prematuren of bij baby's jonger dan 2 maanden slechts worden toegepast als het nut van de behandeling opweegt tegen het mogelijke risico.

#### Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN)

Levensbedreigende huidreacties zoals Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) zijn gemeld bij het gebruik van sulfadiazine.

Patiënten moeten worden ingelicht over de tekenen en symptomen van huidreacties en moeten hierop zorgvuldig worden gecontroleerd. Het risico op het optreden van SJS en TEN is het hoogst in de eerste weken van de behandeling.

Bij symptomen of tekenen van SJS en TEN (bijv. progressieve huiduitslag, vaak met blaren of mucosalaesies) moet de behandeling met Flammazine worden stopgezet.

De beste resultaten voor de behandeling van SJS en TEN worden bereikt bij een vroege diagnose en onmiddellijke staking van elk geneesmiddel dat aan de oorzaak zou kunnen liggen. Vroegtijdige staking is in verband gebracht met een betere prognose.

Wanneer een patiënt tijdens het gebruik van Flammazine SJS of TEN ontwikkelt, mag Flammazine nooit meer opnieuw bij die patiënt worden toegediend.

Bij patiënten met uitgebreide brandwonden dient Flammazine met voorzichtigheid te worden gebruikt bij gelijktijdige toediening van CYP2C9-substraten (zie rubriek 4.5).

#### Flammazine crème bevat cetylalcohol en propyleenglycol.

Cetylalcohol kan plaatselijk huidreacties veroorzaken (bijv. contactdermatitis).

Propyleenglycol kan huidirritatie veroorzaken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Bij patiënten met uitgebreide brandwonden zijn interacties met systemisch toegediende geneesmiddelen mogelijk. Sulfadiazine is een inhibitor van CYP2C9 en kan interacties met andere CYP2C9-substraten zoals warfarine, tolbutamide of fenytoïne veroorzaken.

Bij patiënten met uitgebreide brandwonden dient Flammazine te worden vermeden 3 dagen voor en 3 dagen na vaccinatie met oraal, levend, afgezwakt tyfusvaccin.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### *Zwangerschap*

Over het gebruik van zilversulfadiazine in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Dierproeven wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Zilver wordt in kleine hoeveelheden geabsorbeerd. Mogelijke effecten van zilver op de foetus zijn niet onderzocht.

Sulfonamiden passeren de placenta en bereiken de foetus gedurende alle stadia van de zwangerschap. Bij systemisch gebruik van sulfonamiden vlak vóór de bevalling bestaat het risico op hyperbilirubinemie bij de pasgeborene, omdat sulfonamiden bilirubine verdringen van de bindingsplaatsen op albumine in het bloed. Gezien de beperkte ervaring en het bovengenoemde risico, dient Flammazine uitsluitend terughoudend te worden gebruikt wanneer het wordt voorgeschreven aan zwangere vrouwen of vrouwen die zwanger willen worden.

##### *Borstvoeding*

Het is niet bekend of zilversulfadiazine wordt uitgescheiden in moedermelk. Sulfonamiden worden echter wel in kleine hoeveelheden in moedermelk uitgescheiden. Bij premature neonaten en kinderen met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie dient rekening te worden gehouden met een verhoogd risico op hyperbilirubinemie. In andere gevallen kan borstvoeding worden gegeven tijdens behandeling met Flammazine. Wanneer de borst wordt behandeld, moet het gebied rond de tepel vóór het voeden worden schoongemaakt.

##### *Vruchtbaarheid*

Er zijn geen klinische gegevens met betrekking tot het mogelijke effect van Flammazine op de vruchtbaarheid.

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

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

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Tabel van bijwerkingen

De volgende lijst van bijwerkingen is gebaseerd op ervaring uit klinische studies en/of post-marketing gebruik. De frequentie van de bijwerkingen die zijn gemeld gedurende post-marketing gebruik kan niet worden vastgesteld, aangezien ze zijn verkregen uit spontane meldingen. Derhalve is de frequentie van deze bijwerkingen gekwalificeerd als 'Niet bekend'.

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven per MedDRA systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

*Zeer vaak* ( $\geq 1/10$ )

*Vaak* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

*Soms* ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

*Zelden* ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

*Zeer zelden* ( $< 1/10.000$ )

*Niet bekend* (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking
Bloed en lymfestelselaandoeningen	<i>Soms</i> Methemoglobinemie, Leukopenie (zie rubriek 4.4)

	<i>Niet bekend</i> Serum hyperosmolaliteit
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Niet bekend</i> Overgevoeligheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Zeer zelden</i> Ernstige huidreacties (SCARSs): Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) (zie rubriek 4.4)  <i>Niet bekend</i> Argyria*, allergische huidreacties zoals, uitslag, pruritus, eczeem, contactdermatitis (zie rubriek 4.4)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Niet bekend</i> Pijn op de toedieningsplaats

\* bij blootstelling aan zonlicht

- Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Overgevoelighedsreacties op zilver, sulfadiazine, propyleenglycol of cetylalcohol zijn bekend (zie rubriek 4.4).

Serum hyperosmolaliteit kan optreden vanwege systemische absorptie en de hulpstof propyleenglycol.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

Verhoogde serum-zilverspiegels kunnen optreden na langdurig gebruik van hoge doseringen zilver-sulfadiazine, die normaliseren na het staken van de behandeling.

#### Symptomen:

Symptomen die kunnen worden verwacht in geval van overdosering zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen van dit middel en kunnen het zenuwstelsel, de lever of de nieren, het ademhalingsstelsel, het maag-darmstelsel of het bloedbeeld betreffen. Daarnaast kan een blauwachtig-grijze verkleuring van de huid en ogen worden waargenomen.

#### Behandeling:

Behandeling bestaat uit het staken van alle zilver-bevattende middelen en het nemen van standaard voorzorgsmaatregelen. Indien noodzakelijk kunnen de nierfunctie en de bloeddelling worden gevolgd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Sulfonamiden (zilver-sulfadiazine), ATC-code: D06BA01

Zilver-sulfadiazine is sterk werkzaam tegen Gram-negatieve en Gram-positieve pathogene micro-organismen, met name *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aerobacter aerogenes* en *Klebsiella pneumoniae*. De werking van het zilver-sulfadiazine is zowel bactericide als bacteriostatisch.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

In contact met het wondexsudaat dissocieert zilversulfadiazine langzaam in zilver (ionen) en sulfadiazine. Flammazine is lokaal werkzaam, waarbij tot 10% van het sulfadiazine wordt geabsorbeerd. Zilver slaat grotendeels neer in het wondweefsel en minder dan 1% van de aangebrachte dosis zilver bereikt de algehele circulatie.

### Distributie

Zilver wordt gedistribueerd in lichaamsweefsel zoals lever, nieren en hersenen. Sulfadiazine wordt tot 55% aan eiwit gebonden. Geabsorbeerde sulfadiazine wordt breed gedistribueerd tot in de meeste lichaamsweefsels en -vloeistoffen. Sulfadiazine wordt uitgescheiden in borstvoeding en kan de placenta passeren. Sulfadiazineconcentraties van 10-20 µg/ml in het plasma en 6-40 mg/100 ml in de urine zijn waargenomen. Hogere concentraties kunnen worden verkregen bij behandeling van grotere lichaamsoppervlakken.

### Biotransformatie

Sulfadiazine wordt geacetyleerd en geoxideerd door de lever door CYP2C9 iso-enzymen.

### Eliminatie

Sulfadiazine wordt uitgescheiden door de nieren. Zilver wordt primair geëlimineerd door uitscheiding via de galwegen en in mindere mate door excretie via de urine. De plasmahalfwaardetijd voor sulfadiazine bedraagt 10-12 uur.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Toxicologie studies bij ratten, cavia's en konijnen toonden geen systemische effecten aan na applicatie op of onder de huid. Chronische behandeling met zilversulfadiazine kan leiden tot wat zilverafzetting in de organen. Dierstudies duiden niet op reproductietoxiciteit bij voor de mens relevante doses. Sulfonamiden passeren de placenta.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Flammazine crème bevat:  
polysorbaat 60 (E435)  
polysorbaat 80 (E433)  
glycerylmonostearaat  
cetylalcohol  
vloeibare paraffine  
propyleenglycol (E1520)  
gezuiverd water.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Flammazine crème dient te worden bewaard bij temperaturen beneden 25°C, buiten invloed van licht, buiten het bereik en zicht van kinderen houden. Niet in de vriezer bewaren.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Flammazine crème is verpakt in tubes (50 gram crème) en in potten (500 gram crème).

Flammazine SPC NL\_004

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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

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

Alliance Pharma (Ireland) Ltd  
United Drug House  
Magna Drive  
Dublin  
D24 X0CT  
Ierland

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

RVG 06705

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

Eerste verlening van de vergunning: 21 november 1973  
Verlenging van de vergunning: 21 november 2013

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2

12 november 2021