

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flammacerium 1% / 2,2% crème

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een gram crème bevat 10 mg zilver sulfadiazine en 22 mg cerium(III)nitraathexahydraat.

Hulpstoffen met bekend effect:

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

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

Flammacerium is geïndiceerd voor de preventie en behandeling van infecties bij ernstige brandwonden (zie rubriek 5.1).

Het gebruik van Flammacerium is beperkt tot brandwondencentra of ziekenhuizen met een afdeling die is gespecialiseerd in de behandeling van brandwonden.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Flammacerium dient ten minste eenmaal daags te worden aangebracht in een laag van minstens 2-3 mm dik, direct op de wond of met een steriel gaasje. Flammacerium dient ten minste eenmaal per dag opnieuw te worden aangebracht nadat de oude crème is verwijderd, bij voorkeur met fysiologische zoutoplossing. De verpakking dient uitsluitend voor één patiënt te worden gebruikt.

Pediatrische patiënten

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

Oudere patiënten

Samengestelde gegevens (zowel gegevens uit klinische onderzoeken als postmarketing-gegevens) wijzen erop dat het niet nodig is de dosis Flammacerium aan te passen. Toegenomen gevoeligheid bij ouderen kan echter niet worden uitgesloten.

Dosering bij patiënten met een nierfunctiestoornis of leverfunctiestoornis

Aanpassing van de Flammacerium-dosering 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

Bij een behandelingsduur van meer dan 10 dagen dienen de voordelen van het gebruik van Flammacerium zorgvuldig te worden afgewogen tegen de risico's van de individuele patiënt.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid moet worden betracht bij de behandeling van patiënten die overgevoelig zijn voor sulfonamiden, die nierinsufficiëntie hebben of in geval van beschadiging van het leverparenchym. Het wordt aanbevolen om het aantal leukocyten te bepalen bij de observatie van symptomen, wat kan duiden op 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 nauwkeurig te worden gevolgd, vanwege het mogelijke risico op het ontwikkelen van overgevoeligheidsreacties.

Ervaring heeft ook uitgewezen dat een crème van zilversulfadiazine een grijze verkleuring van de huid kan veroorzaken, met name onder invloed van zonlicht (zie rubriek 4.8).

Patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie, of bij wie dit wordt vermoed, dienen zorgvuldig te worden gemonitord, 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, het Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) zijn gemeld bij gebruik van sulfadiazine.

Patiënten dienen te worden ingelicht over de verschijnselen en symptomen en zorgvuldig te worden gemonitord op huidreacties. In de eerste weken van de behandeling is het risico op het ontstaan van SJS of TEN het hoogst.

Als er symptomen en verschijnselen van SJS of TEN (bijv. progressieve huiduitslag, vaak gepaard met blaren of wondjes van de mucosa) aanwezig zijn, dient de behandeling met Flammacerium te worden stopgezet.

De beste resultaten voor de behandeling van SJS of TEN worden verkregen wanneer de diagnose in een vroeg stadium wordt gesteld en het gebruik van een verdacht geneesmiddel onmiddellijk wordt gestaakt. Vroegtijdige stopzetting wordt in verband gebracht met een betere diagnose.

Als de patiënt SJS of TEN heeft gekregen bij gebruik van Flammacerium, dient deze patiënt op geen enkel moment opnieuw te worden behandeld met Flammacerium.

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

Vermijd contact met de ogen, want dit kan matige tot ernstige irritatie tot gevolg hebben. Indien het middel toch in de ogen terechtkomt, wordt aanbevolen de ogen voorzichtig uit te spoelen met water.

Flammacerium crème bevat cetylalcohol en propyleenglycol.

Cetylalcohol kan plaatselijke huidreacties (bijv. contactdermatitis) veroorzaken.

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 Flammacerium 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 en ceriumnitraat tijdens de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om 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 voor de bevalling bestaat het risico op hyperbilirubinemie bij de pasgeborene omdat sulfonamiden bilirubine verdringen van de bindingsplaatsen op albumine in het bloed.

Flammacerium dient 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 de moedermelk. Sulfonamiden worden echter wel in kleine hoeveelheden uitgescheiden in moedermelk. 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 Flammacerium.

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 Flammacerium op de vruchtbaarheid.

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

Flammacerium 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 tijdens 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 (SCARs): Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) (zie rubriek 4.4) <i>Niet bekend</i> Argyria*, allergische huidreacties zoals, uitslag, pruritus, eczeem, contact dermatitis (zie rubriek 4.4)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Niet bekend</i> Pijn op de toedieningsplaats

* bij blootstelling aan zonlicht

- Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

Serum hyperosmolaliteit kan optreden vanwege systemische absorptie van 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.

4.9 Overdosering

Verhoogde serumconcentraties van zilver treden vaak op na langdurig gebruik van hoge doses zilversulfadiazine, die normaliseren na stopzetting van de behandeling.

Symptomen:

Symptomen die kunnen worden verwacht in geval van een overdosis zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen van dit product en kunnen zenuwstelsel, lever of nieren, ademhalingsstelsel, maag-darmkanaal of het bloedbeeld betreffen. Daarnaast kan er een blauwgrijze verkleuring van de huid en ogen worden waargenomen.

Behandeling:

De behandeling bestaat uit het stopzetten van alle zilverbetrukkende stoffen en de standaard ondersteunende maatregelen. Indien noodzakelijk kunnen de nierfunctie en de bloedsomloop worden gevolgd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: sulfonamiden (combinaties van zilversulfadiazine), ATC-code D06BA51.

Werkingsmechanisme

Zilversulfadiazine heeft een bacteriostatische en bactericide werking tegen grampositieve micro-organismen (coagulase-negatieve stafylokokken (CNS) en *Staphylococcus aureus*, inclusief MRSA) en gramnegatieve micro-organismen (*Pseudomonas aeruginosa* en *Klebsiella pneumoniae*).

Ceriumnitraat heeft bacteriostatische eigenschappen door het vermogen tot binding en denaturatie van lipoproteïencomplexen (LPC) die gegenereerd worden door verbrande huid en immunosuppressie veroorzaken. Dit versnelt de vorming van een stevige korst op de wond, waardoor de kans op (her)infectie wordt verkleind.

Microbiologie

Bacteriële kolonisatie van brandwonden treedt op binnen 48-72 uur na het ontstaan van het letsel. De bron vormt de eigen huid en darmflora van de patiënt of overdracht via de zorgomgeving of zorgpersoneel. Er ontstaan in eerste instantie grampositieve bacteriën, snel gevolgd door gramnegatieve bacteriën. De twee bacteriën die het vaakst voorkomen in isolaten van brandwonden zijn *Staphylococcus aureus* en *Pseudomonas aeruginosa*. Overige bacteriën kunnen bestaan uit grampositieve bacteriën: coagulase-negatieve stafylokokken (CNS), α -hemolytische streptokokken (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*), β -hemolytische streptokokken, niet-hemolytische streptokokken, *Enterococcus spp.*, *Bacillus spp.*, *Acinetobacter spp.* en gram-negatieve bacteriën: *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter spp.*, en *Neisseria spp.*

Resistentiemechanisme

In isolaten die zijn verkregen van brandwonden zijn relatief weinig meldingen gedaan van bacteriële resistentie voor zowel plaatselijk zilver als sulfadiazine. Bacteriële resistentie voor zilver is gecodeerd door genen die zich bevinden op plasmiden of het bacteriële chromosoom, wat een hoog actieve Ag^{2+} -efflux bevordert. De mechanismen voor sulfonamide-resistentie zijn gebaseerd op chromosomale resistentie door mutaties in het dhps (foIP)-gen, en de uit het plasmide afkomstige resistentiemechaniserende foIP-genen sul1 en sul2.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Zilversulfadiazine valt bij contact met wondexsudaat langzaam uiteen in zilver(ionen) en sulfadiazine.

Flammacerium is lokaal werkzaam, waarbij tot 10% van het sulfadiazine wordt geabsorbeerd. Zilver slaat grotendeels neer in het wondweefsel. Minder dan 1% van de aangebrachte dosis zilver bereikt de algemene circulatie.

Distributie

Zilver wordt gedistribueerd in lichaamsweefsel zoals lever, nieren en hersenen.

Maximaal 55% van het sulfadiazine wordt gebonden aan proteïne. Geabsorbeerde sulfadiazine wordt breed gedistribueerd naar 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 urinaire excretie. De plasmahalfwaardetijd voor sulfadiazine bedraagt 10-12 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologisch onderzoek bij ratten, cavia's en konijnen toonde geen systemische effecten na het aanbrengen op of onder de huid. Chronische behandeling met zilversulfadiazine kan leiden tot een bepaalde mate van zilverneerslag in de organen. Dierproeven duiden niet op voortplantingstoxiciteit bij doses die relevant zijn voor mensen. Sulfonamiden passeren de placenta. Langdurig gebruik van nitraten (zoals ceriumnitraat) kan methemoglobinemie veroorzaken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

Ongeopend: 3 jaar
Geopend: 14 dagen

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 28 dagen bij 30°C. Vanuit microbiologisch oogpunt kan het product, als het eenmaal is geopend, worden bewaard gedurende maximaal 14 dagen bij 25°C. Overige bewaarperioden en -omstandigheden zijn de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flammacerium crème is verpakt in potten van polypropyleen (500 gram) met een draaideksel van polypropyleen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Niet van toepassing.

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 09707

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 september 1983

Datum van verlenging van de vergunning: 22 september 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4, 4.5, 4.6 en 5.2
30 maart 2020