

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SULMYCIN® Salbe mit CELESTAN®-V
1 mg/g + 1 mg/g, Salbe

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe: Gentamicinsulfat, Betamethasonvalerat (Ph.Eur.)

1 g SULMYCIN Salbe mit CELESTAN-V enthält:

1,22 mg Betamethasonvalerat (Ph.Eur.)
(entsprechend 1 mg Betamethason)
1,67 mg Gentamicinsulfat (entsprechend
1 mg Gentamicin)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Salbe

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

SULMYCIN Salbe mit CELESTAN-V ist indiziert bei Dermatosen, die einer Behandlung mit einem stark wirksamen Glukokortikoid bedürfen bei gleichzeitiger Superinfektion mit Gentamicin-empfindlichen Erregern.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Soweit nicht anders verordnet, wird SULMYCIN Salbe mit CELESTAN-V 2–3-mal täglich, bei Kindern einmal täglich, angewendet. Die Häufigkeit kann im Verlauf der Besserung des Krankheitsbildes reduziert werden.

Art der Anwendung

SULMYCIN Salbe mit CELESTAN-V wird dünn auf die erkrankten Hautstellen aufgetragen.

Die behandelte Hautfläche sollte nicht mehr als 10 % der Körperoberfläche betragen.

SULMYCIN Salbe mit CELESTAN-V sollte bei Kindern nur kurzfristig und kleinflächig angewendet werden. Allgemein ist bei der Behandlung von Kindern mit Kortikoidpräparaten erhöhte Vorsicht geboten, da es im Vergleich zum Erwachsenen zu einer erhöhten Aufnahme des Kortikoids durch die kindliche Haut kommen kann.

Eine Behandlung unter Okklusivverband sollte wegen der Gefahr einer möglichen Resorption von Betamethasonvalerat ebenfalls vermieden werden.

Die Darreichungsform sollte dem Hauttyp und dem jeweiligen Krankheitsstadium angepasst werden.

SULMYCIN Salbe mit CELESTAN-V ist insbesondere für die Anwendung auf trockener, schuppender und verhornter Haut vorgesehen.

Zur Anwendung bei fettiger Haut, nässenden, juckenden, brennenden und seborrhoischen Hautkrankheiten, in den Körperfalten, im akuten Stadium steht SULMYCIN Creme mit CELESTAN-V zur Verfügung.

Dauer der Anwendung

Die Behandlungsdauer mit SULMYCIN Salbe mit CELESTAN-V sollte wegen des Gehaltes an Gentamicin 7–10 Tage, bei Kindern 7 Tage, nicht überschreiten.

Sobald klinisch vertretbar (d. h., dass entweder eine mit einem stark wirksamen Glukokortikoid behandlungsbedürftige Dermatoase oder eine Superinfektion mit Gentamicin-empfindlichen Erregern nicht mehr vorliegt) sollte die Weiterbehandlung als Monotherapie mit einem Glukokortikoid (gegebenenfalls auch mit einem schwächer wirksamen topischen Glukokortikoid) bzw. einem Antibiotikum erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

SULMYCIN Salbe mit CELESTAN-V darf nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Betamethasonvalerat, Gentamicinsulfat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von SULMYCIN Salbe mit CELESTAN-V oder bei Überempfindlichkeit gegen andere Arzneistoffe vom Typ der Glukokortikoide bzw. Aminoglykosidantibiotika.

SULMYCIN Salbe mit CELESTAN-V darf nicht bei primär durch Bakterien oder Viren verursachten Hauterkrankungen angewendet werden.

SULMYCIN Salbe mit CELESTAN-V darf wegen seines Gehaltes an Betamethasonvalerat nicht während des ersten Drittels der Schwangerschaft angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

SULMYCIN Salbe mit CELESTAN-V darf weiterhin nicht angewendet werden bei

- viralen Infekten, einschließlich Impffreaktionen und Windpocken,
- Tuberkulose und Lues der Haut,
- Virusinfektionen der Haut (z. B. Herpes simplex, Herpes zoster),
- Rosacea und Rosacea-artiger Dermatitis,
- Dermatomykosen,
- gleichzeitiger systemischer Anwendung von Aminoglykosidantibiotika wegen der Gefahr toxischer Serumspiegel,
- fortgeschrittener Niereninsuffizienz,
- Säuglingen und Kleinkindern unter 1 Jahr.

SULMYCIN Salbe mit CELESTAN-V ist nicht zur Anwendung im Gehörgang, am Auge und auf den Schleimhäuten bestimmt.

Wegen einer möglichen Wirkstoffresorption sollte eine Langzeitbehandlung, eine Anwendung auf großen Hautflächen und/oder eine Behandlung unter Okklusivverband vermieden werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Nebenwirkungen, die für systemisch angewendete Glukokortikoide berichtet werden, einschließlich der eingeschränkten Nebennierenrindenfunktion, können ebenso bei äußerlich angewendeten Glukokortikoiden nach systemischer Resorption auftreten. Dies gilt besonders für Kleinkinder und Kinder.

Die systemische Resorption von topisch applizierten Glukokortikoiden steigt im Allgemeinen mit der Wirkungsstärke der Glu-

kokortikoide, der Anwendungsdauer und dem Ausmaß der behandelten Körperoberfläche. Deshalb sollten Patienten, die hohe Dosen eines stark wirksamen Glukokortikoids wie Betamethasonvalerat auf ausgedehnten Körperoberflächen erhalten, in regelmäßigen Abständen bezüglich der suppressiven Wirkung auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse kontrolliert werden. Falls eine Suppression auftritt, sollte SULMYCIN Salbe mit CELESTAN-V abgesetzt werden, die Anwendungshäufigkeit reduziert werden oder eine Umstellung auf ein schwächer wirksames Glukokortikoid-haltiges Präparat erfolgen. Im Allgemeinen tritt die Normalisierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Funktion vollständig und unmittelbar nach Absetzen des Arzneimittels ein. Selten können Absetzphänomene auftreten, die eine ergänzende systemische Glukokortikoidgabe erfordern.

Bei der systemischen und topischen (einschließlich intranasaler, inhalativer und intraokularer) Anwendung von Kortikosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen der Sehstörung in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

Gentamicin-haltige Arzneimittel wie SULMYCIN Salbe mit CELESTAN-V sollten sorgfältig für die jeweilige Therapie ausgewählt werden. Sie sollten nur zur Anwendung kommen, wenn ein Ansprechen auf antiseptische Maßnahmen nicht zeitnah erfolgt, dieses nicht ausreichend ist bzw. die antiseptische Therapie kontraindiziert ist.

Kreuzallergie unter Aminoglykosiden wurde aufgezeigt. Eine Gentamicin-Allergie, ausgelöst durch Gentamicin-haltige äußerlich anzuwendende Präparate (z. B. Cremes/Salben), schließt eine spätere Anwendung von Gentamicin und anderen Aminoglykosiden in Form von z. B. Infusionen aus.

Gelegentlich führt eine längerfristige topische Anwendung von Antibiotika zu einer Besiedelung durch nicht empfindliche Erreger einschließlich Pilze. In diesem Fall oder bei Auftreten von Hautirritationen, allergischen Reaktionen oder Superinfektionen sollte die Behandlung mit Gentamicin abgebrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Die systemische Resorption von topisch appliziertem Gentamicin kann bei Behandlung großflächiger Hautbezirke, insbesondere über längere Zeit oder bei Hautrissen, erhöht sein. Unter diesen Umständen ist, insbesondere bei Kindern, Vorsicht geboten, da die Möglichkeit besteht, dass Nebenwirkungen auftreten, die auch nach systemischer Anwendung von Gentamicin vorkommen.

Aufgrund der neuromuskulär blockierenden Wirkung von Aminoglykosiden bei systemischer Resorption ist Vorsicht geboten bei

Patienten mit Myasthenia gravis, Parkinson, anderen Erkrankungen mit muskulärer Schwäche oder gleichzeitiger Anwendung von anderen Arzneimitteln mit neuromuskulär blockierender Wirkung.

Bei der Behandlung mit SULMYCIN Salbe mit CELESTAN-V im Genital- oder Analbereich kann es wegen der Hilfsstoffe weißes Vaseline und dickflüssiges Paraffin bei gleichzeitiger Anwendung von Kondomen aus Latex zu einer Verminderung der Reißfestigkeit und damit zur Beeinträchtigung der Sicherheit von Kondomen kommen.

SULMYCIN Salbe mit CELESTAN-V soll nicht auf Wunden oder Ulcera cruris aufgetragen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund der möglichen gegenseitigen Inaktivierung sollte SULMYCIN Salbe mit CELESTAN-V nicht gleichzeitig zusammen mit anderen topischen Dermatika aufgetragen werden.

Gentamicin ist inkompatibel mit Amphotericin B, Heparin, Sulfadiazin und Betalaktam-Antibiotika (z. B. Cephalosporine).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von SULMYCIN Salbe mit CELESTAN-V bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit den in SULMYCIN Salbe mit CELESTAN-V enthaltenen Wirkstoffen haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). SULMYCIN Salbe mit CELESTAN-V darf im ersten Drittel der Schwangerschaft nicht verwendet werden. In späteren Stadien der Schwangerschaft darf SULMYCIN Salbe mit CELESTAN-V nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abschätzung angewendet werden. Insbesondere eine großflächige oder langfristige Anwendung ist während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Übertritt von Betamethason in die Muttermilch vor. Andere Glukokortikoide und Gentamicin gehen in die Muttermilch über. SULMYCIN Salbe mit CELESTAN-V darf deshalb nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abschätzung während der Stillzeit angewendet werden. Insbesondere eine großflächige oder langfristige Anwendung sowie der Kontakt des Säuglings mit den behandelten Hautpartien sind zu vermeiden.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Es wurde sehr selten über Nebenwirkungen bei einer Behandlung mit SULMYCIN Salbe mit CELESTAN-V berichtet, dazu gehören Überempfindlichkeit, Ausschlag und Hautverfärbung.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Brennen, Jucken, Irritationen, Trockenheit, Follikulitis, Änderungen der Hautpigmentierung, Steroid-Akne, Akne-ähnlicher Hautausschlag, Erweiterung kleiner, oberflächlicher Hautgefäße, Hypertrichose, Rosacea-artige (periorale) Dermatitis, Rötung, allergische Kontaktdermatitis, Mazeration der Haut, Hautatrophie, Striae und Miliaria

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sekundärinfektionen

Unter der Behandlung mit topischen Kortikosteroiden wurden folgende Nebenwirkungen berichtet, insbesondere bei Verwendung von Okklusivverbänden:

Siehe Tabelle oben

SULMYCIN Salbe mit CELESTAN-V ist im Allgemeinen gut verträglich. In ausgesprochen seltenen Fällen kann es zu Hautreizungen kommen, die auf eine individuelle Überempfindlichkeit gegenüber Gentamicin zurückzuführen sind.

Die topische Applikation von Gentamicin kann zu Störungen der Wundgranulation führen. Weiterhin kann es auch nach äußerlicher Anwendung von Gentamicin zu oto-, vestibular- und nephrotoxischen Erscheinungen kommen, insbesondere bei wiederholter Anwendung von Gentamicin auf großflächigen Wunden.

Verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4) wurde unter der Anwendung von Kortikosteroiden berichtet (Häufigkeit: Nicht bekannt).

Kinder und Jugendliche

Kinder sind aufgrund des größeren Verhältnisses Hautoberfläche zu Körpergewicht für eine Glukokortikoid-induzierte suppressive Wirkung auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und für exogene Glukokortikoideffekte empfänglicher als erwachsene Patienten.

Bei Kindern, die Glukokortikoide äußerlich verabreicht bekamen, wurden eine Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, Cushing-Syndrom, Wachstumsverzögerung, verminderte Gewichtszunahme und Hirndrucksteigerung (intrakranielle Hypertension) beobachtet.

Die Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse äußert sich bei Kindern durch einen niedrigen Plasma-Kortisol-Spiegel und das fehlende Ansprechen auf eine ACTH-Stimulation.

Die Hirndrucksteigerung äußert sich durch eine Vorwölbung der Fontanelle, Kopfschmerzen und eine beidseitige Schwellung des Sehnervs (bilaterales Papillenödem).

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

SULMYCIN Salbe mit CELESTAN-V sollte nur in der empfohlenen Dosierung angewendet werden.

Sollte eine Anwendung vergessen worden sein, so sollte sie sobald wie möglich nachgeholt werden und anschließend der gewohnte Anwenderrhythmus wieder eingehalten werden.

Symptome einer Überdosierung

Exzessive oder ausgedehnte Anwendung von topischen Glukokortikoiden kann zu einer Suppression der Hypophysen-Nebennierenrinden-Funktion mit der Folge einer sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz führen. Weiter können Symptome einer überhöhten Anwendung von Glukokortikoiden auftreten einschließlich des Cushing-Syndroms.

Intoxikationserscheinungen aufgrund einer Überdosierung von Gentamicin sind nicht zu erwarten, da Gentamicin nur minimal resorbiert wird.

Exzessive oder ausgedehnte Anwendung von topischem Gentamicin kann zur Wundbesiedelung durch Pilze oder nicht empfindliche Erreger führen.

Therapie

Wenn SULMYCIN Salbe mit CELESTAN-V aus Versehen eingenommen wurde oder zu große Mengen bzw. über einen zu langen Zeitraum angewendet wurden, sollte sofort der Arzt darüber informiert werden.

In der Regel sind akute Symptome einer exzessiven Glukokortikoidanwendung reversibel. Elektrolytstörungen sind gegebenenfalls zu behandeln. In Fällen von chronischer Toxizität ist ein schrittweises Absetzen des Glukokortikoids zu empfehlen. Falls Besiedelung durch nicht empfindliche Erreger auftritt, sollte die Behandlung mit SULMYCIN Salbe mit CELESTAN-V abgebrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kombination aus einem topischen Glukokortikoid und einem Aminoglykosidantibiotikum, ATC-Code: D07CC01

Angaben zu Betamethason

Betamethasonvalerat stellt ein synthetisches Glukokortikoid dar und wird lokal angewendet.

Betamethason, ein Derivat des Prednisolon, zeigt hohe Glukokortikoid-Aktivität und nur geringe Mineralokortikoid-Wirkung. Glukokortikoide zur lokalen Anwendung wie

Betamethasonvalerat sind vornehmlich wegen ihrer antientzündlichen, juckreizlindernden und vasokonstriktiven Wirkung zur Behandlung von Glukokortikoid-empfindlichen Dermatosen angezeigt.

Zum pharmakodynamischen Vergleich der Wirksamkeit zwischen Betamethasonvalerat und verschiedenen bekannten fluorierten topischen Glukokortikoiden kann u.a. der McKenzie Vasokonstriktionstest herangezogen werden. In einem Test zeigte Betamethasonvalerat bezogen auf Fluocinolonacetamid = 100 eine Abblasterungsrate von 360 (weitere Abblasterungsrate zum Vergleich waren: Hydrokortison: > 1; Triamcinolonacetamid: 75).

Angaben zu Gentamicin

Gentamicin ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Aminoglykoside. Es stellt ein Gemisch aus den strukturell sehr ähnlichen Homologen Gentamicin C₁, C_{1a} und C₂ dar.

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Gentamicin beruht auf einer Störung der Proteinbiosynthese durch Interaktion mit der ribosomalen RNS und nachfolgend fehleranfälliger Aminosäureeinbau während der Translation. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus maximal erreichter Konzentration am Wirkort (C_{max}) und minimaler Hemmkonzentration (MHK) des Erregers ab.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Gentamicin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Enzymatische Inaktivierung: Die enzymatische Modifikation der Aminoglykosidmoleküle ist der häufigste Resistenzmechanismus. Hierfür sind Acetyltransferasen, Phosphotransferasen oder Nukleotidyltransferasen verantwortlich, die zumeist plasmidkodiert sind.
- Verminderte Penetration und aktiver Efflux: Diese Resistenzmechanismen finden sich vor allem bei *Pseudomonas aeruginosa*.
- Veränderung der Zielstruktur: Modifikationen innerhalb der Ribosomen kommen als Ursache einer Resistenz vor. Diese entstehen entweder durch Mutation oder die Bildung von Methyltransferasen.

Es besteht eine weitgehende Kreuzresistenz zwischen Gentamicin und anderen Aminoglykosidantibiotika.

Grenzwerte

Definitionen – **S**: sensibel bei Standardexposition; **I**: sensibel bei erhöhter Exposition; **R**: resistent

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

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (v. 10.0)

Erreger	S	R
Enterobacterales (systemische Infektionen)	(≤ 2 mg/l) ¹⁾	(> 2 mg/l) ¹⁾
Enterobacterales (Harnwegsinfektionen)	≤ 2 mg/l	> 2 mg/l
Acinetobacter spp. (systemische Infektionen)	(≤ 4 mg/l) ¹⁾	(> 4 mg/l) ¹⁾
Acinetobacter spp. (Harnwegsinfektionen)	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Staphylococcus aureus (systemische Infektionen)	(≤ 1 mg/l) ¹⁾	(> 1 mg/l) ¹⁾
Nicht spezies-spezifische Grenzwerte*	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l

¹⁾ Die Grenzwerte basieren auf dem epidemiologischen Cut-Off-Wert (ECOFF), der Wildtyp-Isolate von solchen mit verminderter Sensibilität unterscheidet.

* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik (siehe www.nak-deutschland.org)

Diese Daten basieren hauptsächlich auf den tatsächlich erreichten pharmakokinetischen Serumwerten. Für die topischen Präparationen von Gentamicin haben die vorliegenden EUCAST-Grenzwerte jedoch keine Bedeutung, da mit der Applikation der Salbe lokale Antibiotikakonzentrationen erreicht werden, die 250–500fach über diesen Grenzwerten liegen. Durch die hohen Antibiotikakonzentrationen am Wirkort ist die Entwicklung von Resistenzen bei der lokalen Anwendung von SULMYCIN Salbe mit CELESTAN-V unwahrscheinlich. In einer multizentrischen *In-vitro*-Studie zur Bestimmung der Resistenzsituation bei Hautkeimen gegenüber Gentamicin erwiesen sich alle untersuchten *S. aureus*-Isolate und *S. pyogenes*-Isolate ab einer Konzentration von 128 mg/l als sensibel. Da mit der Formulierung der Salbe Konzentrationen von bis zu 1.000 mg/l erreicht werden, konnten somit keine *S. aureus*- und *S. pyogenes*-Stämme mit einer Resistenz gegenüber Gentamicin gefunden werden.

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 aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Gentamicin 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 Gentamicin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten aus parenteraler Anwendung der letzten 5 Jah-

re aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: April 2020). Gesondertes Datenmaterial bezüglich der topischen Applikation liegt nicht vor:

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> ^o Aerobe Gram-negative Mikroorganismen <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Acinetobacter pittii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> ^o <i>Salmonella enterica</i> (Enteritis-Salmonellen) <i>Serratia liquefaciens</i> ^o <i>Serratia marcescens</i>
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺ <i>Staphylococcus hominis</i>
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen <i>Enterococcus spp.</i> [§] <i>Streptococcus spp.</i> [§] Aerobe Gram-negative Mikroorganismen <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Anaerobe Mikroorganismen <i>Bacteroides spp.</i> <i>Clostridioides difficile</i> Andere Mikroorganismen <i>Chlamydia spp.</i> <i>Chlamydophila spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>

^o Bei der 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 %.

[§] Klinische Wirksamkeit für die Therapie der Enterokokken- und Streptokokken-Endokarditis in Kombination mit Penicillin belegt, wenn keine hochgradige Resistenz (Enterokokken) vorliegt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von topisch angewendeten Glukokortikoiden nach der Penetration der Haut verläuft ähnlich der Pharma-

kinetik von systemisch angewendeten Glukokortikoiden.

Glukokortikoide werden an Plasmaproteine in unterschiedlichem Maße gebunden, hauptsächlich in der Leber metabolisiert und über die Nieren ausgeschieden.

Mit einer systemischen Resorption von topisch angewendeten Glukokortikoiden ist nur unter ungünstigen Bedingungen (Langzeitbehandlung, Okklusivverband) zu rechnen.

An gesunden männlichen Probanden wurde auf experimentell vorgeschädigter Haut die perkutane Resorption von Betamethasonvalerat aus einer W/O-Emulsion untersucht. Auf der Haut waren nach 24 Stunden noch $68,1 \pm 6,9\%$ einer [^3H]-markierten 200 mg Dosis nachweisbar. Im Urin bzw. in den Faeces wurden innerhalb 72 Stunden $7,34 \pm 2,74\%$ bzw. $4,80 \pm 0,76\%$ der verabreichten Dosis wiedergefunden. Einige der topisch angewendeten Glukokortikoide und ihre Metaboliten werden auch biliär ausgeschieden.

Der Wirkstoff Gentamicin kann parenteral oder lokal angewendet werden. Er ist aufgrund einer nur minimalen enteralen Resorption für die orale Anwendung nicht angezeigt. Die Metabolisierung topisch angewendeter Antibiotika nach Penetration der Haut folgt grundsätzlich demselben Schema wie bei parenteral angewendeten.

Bei intramuskulärer Gabe von 1 mg Gentamicin/kg Körpergewicht werden nach 30–60 Minuten mittlere maximale Gentamicin-Konzentrationen von 3,5–6,4 mg/l gemessen. Die Halbwertszeit liegt bei ca. 2 Stunden während der ersten 8–12 Stunden, danach wird Gentamicin langsam mit einer Halbwertszeit von 100–150 Stunden aus tiefen Kompartimenten abgegeben. Die Ausscheidung erfolgt ausschließlich renal durch glomeruläre Filtration in unveränderter und biologisch aktiver Form.

Nach topischer Applikation von Gentamicin-Zubereitungen beträgt die dermale Resorptionsrate von Gentamicin bei intakter Haut aus einer 0,1%igen Cremezubereitung ca. 2 % der aufgetragenen Menge, aus einer 0,1%igen Salbenzubereitung etwa 0,5 %. Aus Wunden werden pro cm^2 Wundfläche aus einer Cremezubereitung durchschnittlich 6,9 μg , aus einer Salbenzubereitung 1,5 μg Gentamicin resorbiert. Diese Wirkstoff-Dosen können Serumkonzentrationen bis 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ergeben, die etwa 10 % der minimalen toxischen Spiegel entsprechen.

Mit einer systemischen Wirkung aufgrund der Resorption ist nicht zu rechnen. Nach Applikation von Gentamicin-Zubereitungen auf intakte und verletzte Haut lag die Resorption der Substanz bei 0,5 %; bei großflächiger Anwendung auf durch Verbrennungen vorgeschädigter Haut, bei der das Stratum corneum nicht mehr vorhanden bzw. stark geschädigt ist, muss abhängig vom Wassergehalt der Zubereitung bzw. der Wunden mit erheblich größerer Resorption gerechnet werden. Bei Brandverletzungen wurden nach topischer Gentamicin-Therapie Serumspiegel zwischen 3 und 4,3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ festgestellt.

Aufgrund des bei Aminoglykosiden bedeutsamen enzymatischen Resistenzmechanismus gibt es eine Vielzahl inkompletter, einseitig gerichteter, aber auch kompletter Parallelresistenzen zwischen den Keimen und den verschiedenen Aminoglykosidantibiotika.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Basierend auf den konventionellen Studien zum akuten toxischen Potenzial von Betamethasonvalerat lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Betamethasonvalerat

Tierart	Applikationsart	LD ₅₀ * (mg/kg)
Maus	peroral	> 2.000
Ratte	peroral	> 10.000

* Berechnet als freies Betamethason

Gentamicin

Tierart	Applikationsart	LD ₅₀ (mg/kg)
Maus	subkutan	485
	peroral	9.050
	intraperitoneal	430
	intravenös	75
Ratte	subkutan	850
	peroral	> 20.000
	intraperitoneal	980
	intravenös	19
Kaninchen	subkutan	1.230
	intraperitoneal	1.350
	intravenös	81

Subchronische/chronische Toxizität

Betamethasonvalerat

Untersuchungen zur chronischen und subchronischen Toxizität von Betamethasonvalerat zeigten bei oraler und dermalen Applikation dosisabhängige Symptome einer Glukokortikoid-Überdosierung (z. B. erhöhte Serumglukose- und Cholesterinwerte, Abnahme der Lymphozyten im peripheren Blut, Knochenmarksdepression, atrophische Veränderungen in Milz, Thymus und Nebennieren sowie verminderte Körpergewichtszunahme).

Gentamicinsulfat

Gentamicin zeigte in verschiedenen Tierarten (i. m. Applikation) nephrotoxische und ototoxische Wirkungen. Bei topischer Anwendung auf gesunder Haut ist aufgrund der geringen Resorption kaum mit systemisch toxischen Wirkungen zu rechnen.

Reproduktionstoxizität

Betamethasonvalerat

Betamethasonvalerat zeigte in Tierversuchen teratogene Wirkungen (z. B. Gaumenspalten, Skelettanomalien, Untergewicht, Embryonalletalität). Untersuchungen zur peri- und postnatalen Toxizität, sowie zur Fertilität wurden nicht durchgeführt.

Gentamicinsulfat

Gentamicin zeigte bei Ratten nach i. m. Verabreichung sehr hoher Dosen (75 mg/kg KG) zu verschiedenen Zeitpunkten der Gestation eine transplazentare Nierentoxizität. Bei Meerschweinchen führte die tägliche

i. m. Gabe von 4 mg/kg KG Gentamicin von Tag 48 bis 54 der Gestation zu einer vorübergehenden transplazentaren Nierentoxizität. Von anderen Aminoglykosiden ist bekannt, dass sie zu einer Innenohrschädigung des Fötus führen können.

Mutagenität und Kanzerogenität

Untersuchungen zum mutagenen Potenzial von Betamethasonvalerat und Langzeitstudien zur Überprüfung eines kanzerogenen Potenzials liegen nicht vor.

In bisherigen Untersuchungen zeigte Gentamicin keine mutagenen Wirkungen. Langzeitstudien zur Überprüfung eines kanzerogenen Potenzials liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Weißes Vaseline
Dickflüssiges Paraffin

6.2 Inkompatibilitäten

Licht, Oxidationsmittel und stark alkalisch reagierende Verbindungen führen zu einer Zersetzung des Glukokortikoids.

Gentamicinsulfat ist unverträglich mit anionischen Hilfsstoffen (z. B. wasserhaltige hydrophile Salbe DAB 10).

Wegen möglicher gegenseitiger Inaktivierung sollte SULMYCIN Salbe mit CELESTAN-V nicht gleichzeitig zusammen mit anderen topischen Dermatika aufgetragen werden (siehe auch Abschnitt 4.5).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Im ungeöffneten Behältnis:
3 Jahre

Nach dem ersten Öffnen:
3 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tube mit 20 g, 50 g Salbe.
Klinikpackung mit 10 Tuben à 50 g Salbe.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Organon Healthcare GmbH
Neuturmstr. 5
80331 München
Tel.: 0800 3384 726
Fax: 0800 3384 726-0
E-Mail: infocenter.germany@organon.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

6427158.00.00

9. DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

12. Oktober 2005

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

SULMYCIN-SALBE-CV-MAT2021

FACH-2000017-0000

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt