

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Refobacin 1 mg/g Creme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Creme enthält 1,67 mg Gentamicinsulfat (entspricht 1 mg Gentamicin).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 g Creme enthält 120 mg Propylenglycol (E 1520) , 10 mg Propylenglycolmonopalmitostearat und 90 mg Cetylstearylalkohol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme (Wasser-in-Öl Emulsion)

Refobacin ist eine fast weiße Creme.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Alle im Zusammenhang mit bakteriellen Infektionen stehenden kleinflächigen Hauterkrankungen mit geklärter Ätiologie durch Gentamicin-empfindliche Erreger, z.B.: Ulcus cruris, Dekubitus.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Refobacin auf die erkrankten Hautstellen dünn auftragen.
Ist ein Verband erforderlich, wird Refobacin auf Mull gestrichen.

Art der Anwendung

Zur Anwendung auf der Haut.

Refobacin zwei- bis dreimal täglich anwenden bis zur Symptombfreiheit. Bei Anlegen eines Verbandes nur einmal täglich wechseln.

Refobacin soll nur so lange angewendet werden, wie es zur Erzielung und Erhaltung des therapeutischen Effekts unbedingt erforderlich ist.

Kinder

Refobacin wird nicht für die Anwendung bei Kindern empfohlen aufgrund fehlender Daten.

4.3 Gegenanzeigen

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

Refobacin darf nicht bei Verbrennungen eingesetzt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Refobacin ist **nicht zur Anwendung an Augen und Schleimhäuten** bestimmt.

Bei Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen sowie bei Überwuchern von gegen Gentamicin-unempfindlichen Keimen (z.B. Pilze) ist bei länger dauernder Anwendung die Therapie abzubrechen.

Falls nach einwöchiger Anwendung keine Besserung der Symptome eingetreten ist, sollte die Gentamicin-Empfindlichkeit der Erreger überprüft werden.

Bei Patienten, die einer systemischen und lokalen Antibiotikatherapie bedürfen, hat die systemische Behandlung Vorrang. In diesem Fall sollte die lokale Behandlung mit dem gleichen Antibiotikum zur Vermeidung von Resistenzen unterbleiben. Der Patient ist davor zu warnen, Reste der Creme ohne ärztliche Anordnung bei anderen Hauterkrankungen anzuwenden.

Gentamicinsulfat kann bei Patienten mit einer bestehenden Überempfindlichkeit auf ähnliche Antibiotika wie z.B. Neomycin kreuzreagieren.

Die systemische Resorption von topisch appliziertem Gentamicin kann erhöht werden, wenn Refobacin großflächig eingesetzt wird, insbesondere bei längerfristiger Anwendung oder bei Anwendung auf der geschädigten Haut. Ein Okklusivverband erhöht zusätzlich die Resorption. Unter diesen Bedingungen können möglicherweise unerwünschte Wirkungen, wie sie nach systemischer Applikation von Gentamicin auftreten, 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 Refobacin 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.

Cetylstearylalkohol kann örtlich begrenzt Hautreizungen (z.B. Kontaktdermatitis) hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei großflächiger Anwendung besteht die Möglichkeit, dass relevante Mengen Gentamicinsulfat resorbiert werden. Dies ist bei einer eventuellen zusätzlichen oralen/parenteralen Therapie mit anderen ototoxischen/nephrotoxischen Arzneimitteln und bei der Gabe von Muskelrelaxantien zu berücksichtigen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gentamicin kann die Plazentaschranke durchdringen und im fetalen Gewebe und in der Amnionflüssigkeit messbare Konzentrationen erreichen. Tierexperimentelle Studien haben nach i.m. Verabreichung Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Refobacin sollte daher im ersten Trimenon nicht und im weiteren Verlauf der Schwangerschaft nur bei vitaler Indikation angewendet werden.

Gentamicin kann in geringen Mengen in die Muttermilch übergehen. Ist eine Anwendung von Refobacin in der Stillzeit erforderlich, sollte abgestellt werden.

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

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA Systemorganklassen und mit absteigenden Häufigkeiten im Folgenden angeführt. Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert: 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 ($< 1/10.000$) und Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Bei Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile von Refobacin kann es zu lokalen Reizerscheinungen (Rötung, Brennen, Juckreiz) kommen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nicht bekannt: Nach großflächiger Anwendung bei ausgedehnten Hautdefekten kann die Möglichkeit einer Resorption und damit verbundene nephrotoxische Erscheinungen, insbesondere bei ausgeprägter Niereninsuffizienz, nicht ausgeschlossen werden.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt: Nach großflächiger Anwendung bei ausgedehnten Hautdefekten kann die Möglichkeit einer Resorption und damit verbundene oto- und vestibulartoxische Erscheinungen, insbesondere bei ausgeprägter Niereninsuffizienz, nicht ausgeschlossen werden.

Die topische Anwendung von Gentamicinsulfat kann das Risiko einer raschen Resistenzentwicklung mit sich bringen.

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 über das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 WIEN, Österreich, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur topischen Anwendung

ATC-Code: D06AX07

Refobacin enthält Gentamicin in einer W/O-Cremegrundlage. Konservierungsmittel sind nicht enthalten.

Refobacin eignet sich zur Therapie von bakteriell infizierten Hauterkrankungen, deren Erreger gegen Gentamicin empfindlich sind.

Angaben zu Gentamicin

Gentamicin ist ein Breitbandantibiotikum 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 am bakteriellen Ribosom durch Interaktion mit der ribosomalen RNS und nachfolgender Hemmung der Translation. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik:

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von dem Quotienten aus maximaler Konzentration am Infektionsort (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 von Gentamicin mit anderen Aminoglykosidantibiotika.

Grenzwerte:

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

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l

Die EUCAST Grenzwerte basieren hauptsächlich auf pharmakokinetischen Serumwerten und sind somit für die Bestimmung der Sensibilität bzw. Resistenz von Erregern bei einer systemischen Gentamicin-Anwendung zutreffend, aber nicht ohne weiteres auf die topische Therapie übertragbar. Die Sensibilität bzw. Resistenz von Erregern ist von der Wirkstoffkonzentration am Wirkort abhängig, wobei bei topischen Applikationen lokale Antibiotika-Konzentrationen erreichbar sind, die deutlich über den oben angegebenen Grenzwerten liegen. Daten zu Grenzwerten bei rein topischen Anwendungen von Gentamicin liegen jedoch nicht vor.

Prävalenz der erworbenen Resistenz:

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 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.

Da für Österreich keine entsprechenden Daten vorliegen, ist im Folgenden die Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Januar 2016) aufgelistet. Daten zu ausschließlich topischen Anwendungen liegen nicht vor:

Üblicherweise empfindliche Spezies

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> °
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter pittii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i> #
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i> °
<i>Salmonella enterica</i> (Enteritis-Salmonellen)
<i>Serratia liquefaciens</i> °
<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>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Von Natur aus resistente Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Enterococcus</i> spp. §
<i>Streptococcus</i> spp. §
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Anaerobe Mikroorganismen</i>
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Andere Mikroorganismen</i>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

° 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%.

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

Auf Intensivstationen liegt die Resistenzrate bei ≥10%.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach lokaler Applikation einer Gentamicin-haltigen Creme konnten nach dem Auftragen auf intakte Haut von Probanden keine nachweisbaren Gentamicinspiegel im Serum und Urin festgestellt werden.

Lediglich bei großflächiger Applikation auf durch Verbrennungen vorgeschädigter Haut, bei der das Stratum corneum nicht mehr vorhanden bzw. stark zerstört war, konnte Gentamicin im Urin nachgewiesen werden, wobei die Menge stark von dem Wassergehalt der Creme bzw. der Wunden abhängig war.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

- Akute Toxizität

Wie alle Aminoglykosidantibiotika ist auch Gentamicinsulfat potentiell oto- und nephrotoxisch, was allerdings nur bei Verabreichung sehr hoher Dosen (primär bei i.v. und i.m. Anwendung) beobachtet wird.

- Chronische Toxizität

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Gentamicin (i.m. Applikation) an verschiedenen Tierspezies wurden nephrotoxische und ototoxische Effekte bei hohen Dosierungen beobachtet.

- Kanzerogenität

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Kanzerogenität von Gentamicinsulfat liegen nicht vor. In der langjährigen Anwendung am Menschen ist allerdings kein Krebsrisiko bekannt geworden.

- Mutagenität

Hinweise auf mutagene Eigenschaften von Gentamicinsulfat liegen nicht vor.

- Reproduktionstoxikologie

Gentamicin zeigte bei Ratten nach i.m. Verabreichung sehr hoher Dosen (75 mg/kg Körpergewicht) zu verschiedenen Zeitpunkten der Gestation eine transplazentare Nierentoxizität. Bei Meerschweinchen führte die tägliche i.m. Gabe von 4 mg/kg Körpergewicht Gentamicin von Tag 48 bis 54 der Gestation zu einer vorübergehenden transplazentaren Nierentoxizität. Von anderen Aminoglykosiden ist bekannt, dass sie zu einer Innenohrschädigung des Fetus führen können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

gereinigtes Wasser
Propylenglycol (E 1520)
weißes Vaseline
Cetylstearylalkohol
dickflüssiges Paraffin
Polysorbat 40
mittelkettige Triglyceride
Glycerolmonostearat 40 – 55
Propylenglycolmonopalmitostearat
Phenoxyethanol
hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch 6 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungsgrößen: Aluminiumtuben mit Polyethylen (PE) Schraubverschluss mit 15 g und 150 g Creme.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Almirall Hermal GmbH
Scholtzstraße 3
21465 Reinbek
Deutschland
Telefon: 0049 – 40 7 27 04-0
Telefax: 0049 – 40 7 27 04 329
info@almirall.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 13258

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. September 1966

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05. Oktober 2016

10. STAND DER INFORMATION

03. 2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten