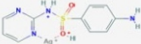
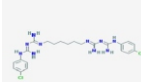


For the use only of a Registered Medical Practitioner PREScribing INFORMATION SILVEREX CREAM (Silver Sulfadiazine and Chlorhexidine Gluconate Cream)			
COMPOSITION: Silver Sulfadiazine USP.....1.00% w/w Chlorhexidine Gluconate Solution BP equivalent to Chlorhexidine Gluconate.....0.20% w/w Cream base.....q.s.			
Excipients: Light liquid paraffin, Cetostearyl alcohol, Cetomacrogol 1000, Butylated hydroxyl toluene, Disodium edetate, Sodium acid phosphate, Phosphoric acid, Sodium phosphate, Purified water.			
DESCRIPTION^{1,2} SILVEREX CREAM is a topical cream containing antimicrobial agent silver sulfadiazine and chlorhexidine gluconate. Silver sulfadiazine is chemically silver (4-aminophenyl) sulfonyl-pyrimidin-2-ylazanide. It has a molecular formula of C₁₂H₁₄N₄O₅S and a molecular weight of 360.16 g/mol. It has the following structural formula:			
			
STRUCTURAL FORMULA (SILVER SULFADIAZINE)			
Chlorhexidine is chemically known as (1E)-2-[6-[[[amino-[(E)-[amino-(4-chloroanilino)methylidene] amino]methylidene]amino]hexyl]-1-[amino-(4-chloroanilino) methylidene]guanidine and has a molecular formula of C₂₂H₃₀Cl₂N₁₀O and a molecular weight of 505.452 g/mol. It has the following structural formula:			
			
STRUCTURAL FORMULA (CHLORHEXIDINE)			
INDICATIONS³ SILVEREX CREAM is a topical antimicrobial formulation indicated as an adjunct for the prevention and treatment of wound sepsis in patients with second-and third-degree burns.			
DOSE AND METHOD OF ADMINISTRATION⁴ Prompt institution of appropriate regimens for care of the burned patient is of prime importance and includes the control of shock and pain. The burn wounds are then cleansed and debrided, and SILVEREX CREAM is applied under sterile conditions. The burn areas should be covered with SILVEREX CREAM at all times. The cream should be applied once to twice daily to a thickness of approximately 1/16 inch. Whenever necessary, the cream should be reapplied to any areas from which it has been removed by patient activity. Administration may be accomplished in minimal time because dressings are not required. However, if individual patient requirements make dressings necessary, they may be used.			
Reapply immediately after hydrotherapy.			
Treatment with SILVEREX CREAM should be continued until satisfactory healing has occurred, or until the burn site is ready for grafting. The treatment should not be withdrawn from the therapeutic regimen while there remains the possibility of infection except if a significant adverse reaction occurs.			
USE IN SPECIAL POPULATIONS^{4,5} Pregnancy/Silver sulfadiazine: No evidence of harm to the fetus due to silver sulfadiazine has been reported in a reproductive study in rabbits, at doses up to three to ten times the concentration of silver sulfadiazine. No adequate and well-controlled studies have been reported in pregnant women (see CONTRAINDICATIONS).			
Chlorhexidine: No adverse effects on the fetus have been reported from the use of chlorhexidine during pregnancy and lactation. Therefore no special precautions are recommended.			
Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, Silver sulfadiazine and chlorhexidine gluconate cream should be used during pregnancy only if it clearly justifies (see CONTRAINDICATIONS).			
Lactation Silver sulfadiazine: It is not reported whether silver sulfadiazine is excreted in human milk. However, sulfonamides are reported to be excreted in human milk, and all sulfonamide derivatives are known to increase the possibility of kernicterus. Since there is a possibility for serious adverse reactions in nursing infants from sulfonamides, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the treatment, taking into account the importance of the treatment to the mother. exfoliative dermatitis]; gastrointestinal reactions; hepatitis and hepatocellular necrosis; CNS reactions; and toxic nephrosis. There is potential cross-sensitivity between silver sulfadiazine and other sulfonamides. If allergic reactions attributable to treatment with silver sulfadiazine occur, continuation of therapy must be weighed against the potential hazards of the particular allergic reaction. Fungal proliferation in and below the eschar may occur. However, the incidence of clinically reported fungal super infection is low. The use of silver sulfadiazine cream in some cases of glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient individuals may be hazardous, as haemolysis may occur. SILVEREX CREAM contains chlorhexidine. Chlorhexidine is known to induce hypersensitivity, including generalized allergic reactions and anaphylactic shock. The prevalence of chlorhexidine hypersensitivity is not known, however available literature suggests this to be very rare. Hypersensitivity to some of the ingredients of SILVEREX CREAM may be more common in patients with leg ulcer or stasis dermatitis. This medicine should therefore be used in caution in these patients.			
General If hepatic and renal functions become impaired and elimination of silver sulfadiazine decreases, accumulation may occur and discontinuation of silver sulfadiazine containing cream should be weighed against the therapeutic benefit being achieved. The use of topical proteolytic enzymes in conjunction with silver sulfadiazine containing cream, the possibility should be noted that silver may inactivate such enzymes, as per reported data. During treatment of burns over a large body area, significant amount of silver sulfadiazine is reported to be systemically absorbed. Therefore, it is possible that any adverse reactions associated with sulfonamides may occur. Transient leukopenia has been reported although its association with application of silver sulfadiazine cream has not been confirmed. Nevertheless, regular blood counts are recommended in patients on long-term treatment. Patients should be watched carefully for sensitivity, especially if there are known reactions to sulfonamides.			
Laboratory tests In the treatment of burn wounds involving extensive areas of the body, the serum sulfa concentrations may approach adult therapeutic levels (8 mg% to 12 mg%). Therefore, in these patients it would be advisable to monitor serum sulfa concentrations. Renal function should be carefully monitored and the urine should be checked for sulfa crystals.			
Pediatrics Silver sulfadiazine: Safety and effectiveness in paediatric patients have not been reported (see CONTRAINDICATIONS). Elderly Silver sulfadiazine: No overall differences in safety or effectiveness were reported between elderly and younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.			
Excipients SILVEREX CREAM contains cetostearyl alcohol and butylated hydroxyl toluene. Butylated hydroxyl toluene may cause local skin reactions (e.g. contact dermatitis), or irritation to the eyes and mucous membranes and cetostearyl alcohol may cause local skin reactions (e.g. contact dermatitis). Effects on ability to drive and use machines^{4,6} None have been reported or are known.			
DRUG INTERACTIONS^{4*} Silver sulfadiazine: As silver may inactivate enzymatic debriding agents, their concomitant use may be inappropriate.			
In large burns where serum sulfadiazine levels may approach therapeutic levels, it should be noted that the effects of systemically administered drugs may be altered. This may apply especially to oral hypoglycaemic agents and to phenytoin. In the case of these drugs, it is recommended that the blood levels should be monitored as their effects can be potentiated. Cimetidine: In patients with large area burns, it has been reported that co-administration of cimetidine may increase the incidence of leukopenia. Sulfonamide may alter the effect of oral anti-coagulants, methotrexate, and			

cyclosporine. There are isolated reports that sulfonamide may also interfere with the effectiveness of hormonal contraceptive.

Chlorhexidine: Hypochlorite bleaches may cause brown stains to develop in fabrics which have previously been in contact with preparations containing chlorhexidine.

UNDESIRABLE EFFECTS^{3,4,5,6}

Silver sulfadiazine: Several cases of transient leukopenia have been reported in patients receiving silver sulfadiazine therapy. Leukopenia associated with silver sulfadiazine administration is primarily characterized by decreased neutrophil count. Maximal white blood cell depression occurs within 2 to 4 days of initiation of therapy. Rebound to normal leukocyte levels follows onset within 2 to 3 days. Recovery is not influenced by continuation of silver sulfadiazine therapy. An increased incidence of leukopenia has been reported in patients treated concurrently with cimetidine.

Other infrequently occurring events include skin necrosis, erythema multiforme, skin discoloration, burning sensation, rashes, and interstitial nephritis.

Reduction in bacterial growth after application of topical antibacterial agents has been reported to permit spontaneous healing of deep partial-thickness burns by preventing conversion of the partial thickness to full thickness by sepsis. However, reduction in bacterial colonization has reportedly caused delayed separation, in some cases necessitating escharotomy in order to prevent contracture.

Other reported adverse effects are application site burning, eczema, contact dermatitis and pruritus. Renal failure and argyria has also been reported. There is evidence that in large area wounds and/or after prolonged application, systemic absorption of silver can occur causing clinical argyria.Chlorhexidine gluconate: Allergic skin reactions such as dermatitis, pruritus, erythema, eczema, rash, urticaria, skin irritation, and blisters may occur. Generalized allergic reactions to chlorhexidine, including anaphylaxis, have also been reported but frequency of such reactions are not known.

OVERDOSE^{4,6*}

Not likely to occur with normal usage. In general, treatment would be supportive and symptomatic.

Silver sulfadiazine: In extensively burned patients or in patients suspected of showing symptoms of excessive absorption it is important to optimally maintain fluid balance not only to prevent dehydration but also to avoid the possibility of renal failure. If renal function is normal, fluids should be administered to maintain high urine output and assist in the rapid elimination of the silver sulfadiazine.

Chlorhexidine: Accidental Ingestion: Chlorhexidine taken orally is poorly absorbed. Since there is very little absorption of chlorhexidine in the digestive tract, accidental ingestion is very unlikely to cause systemic effects. Symptoms of an overdose are reported to resemble those of alcohol intoxication (drunkenness). Nausea, vomiting, slurred speech, a staggering walk, and drowsiness may develop. In the case of massive ingestion gastro-intestinal irritation may develop, and also hepatotoxicity. However, gastric lavage followed by supportive measures may be used as appropriate. Give a glass of milk or water and employ supportive measures as appropriate.

PHARMACODYNAMIC AND PHARMACOKINETIC PROPERTIES^{3,4,5,6}

· **Mechanism of Action**

Silver sulfadiazine: Silver sulfadiazine has broad antimicrobial activity. It is bactericidal for many gram-negative and gram-positive bacteria as well as being effective against yeast. Results reported from in-vitro testing are listed below.

Sufficient data have been reported in literature to demonstrate that silver sulfadiazine will inhibit bacteria that are resistant to other antimicrobial agents and that the compound is superior to sulfadiazine.

Studies utilizing radioactive micronized silver sulfadiazine, electron microscopy, and biochemical techniques have reported that the mechanism of action of silver sulfadiazine on bacteria differs from silver nitrate and sodium sulfadiazine. Silver sulfadiazine is known to act only on the cell membrane and cell wall to produce its bactericidal effect.

Following strains of microorganisms have been reported to susceptible against silver sulfadiazine:Pseudomonas aeruginosa, Xanthomonas (Pseudomonas) maltophilia, Enterobacter species, Enterobacter cloacae, Klebsiella species, Escherichia coli, Serratia species, Proteus mirabilis, Morganella morganii, Providencia rettgeri, Providencia species, Proteus vulgaris, Acinetobacter species, Acinetobacter calcoaceticus, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Beta- Hemolytic Streptococcus, Enterococcus species, Corynebacterium diphtheria, Clostridium perfringens, Candida albicans.

Silver sulfadiazine is not a carbonic anhydrase inhibitor and may be useful in situations where such agents are contraindicated. Resistance to silver sulfadiazine has been reported and may develop during therapy.

Chlorhexidine: Chlorhexidine has been reported to be effective against a wide range of Gram negative and Gram positive vegetative bacteria, yeasts, dermatophyte fungi and lipophilic viruses. It is inactive against bacterial spores except at elevated temperatures.

· **Pharmacokinetics**

Silver sulfadiazine: Silver sulfadiazine has been reported to be slowly metabolised in contact with wound exudates. Up to about 10% of the sulfadiazine may be absorbed; concentrations in blood of 10 to 20 mcg/ml have been reported although higher concentrations may be achieved when extensive areas of the body are treated. Some silver may be absorbed. It has been reported in literature that in large area wounds and/or after prolonged application, systemic absorption of silver can occur causing clinical argyria. The sulfadiazine is known to readily diffuse across wounds and enter the general circulation. The degree of uptake will significantly depend upon the nature of the wound and the dosing regime. Sulfadiazine is excreted in the urine.

Chlorhexidine: Due to its cationic nature, chlorhexidine is known to bind strongly to skin mucosa and other tissues and is thus very poorly absorbed. There are, as a consequence, no general pharmacological studies on chlorhexidine available and its effects on internal organs are minimal. No detectable blood levels have been reported in man following oral use and percutaneous absorption, if it occurs at all, is insignificant.

PRECLINICAL SAFETY^{4,6}

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

There has been no reported evidence of carcinogenicity in long-term dermal toxicity studies of 24 months' duration in rats and 18 months' in mice, with concentrations of silver sulfadiazine three to ten times the concentration in silver sulfadiazine cream 1%.Silver sulfadiazine was not reported to be genotoxic in in-vitro bacterial reverse mutation assay or in-vivo mouse micronucleus test (PO administration), although the doses administered were considered low.

Fertility

No data has been reported from studies in animals following topical administration of silver sulfadiazine. No treatment-related effects on male or female fertility were reported following subcutaneous administration of silver sulfadiazine to rats at doses up to 500 mg/kg/day for two (females) or ten (males) weeks prior to mating.

STORAGE

Store at a temperature not exceeding 30°C. Do not freeze.

SUPPLY

10 g, 25g cream packed in Alu tube and 250g HDPE Jar, such 1 tube packed in a carton along with pack insert.

KEEP ALL MEDICINES OUT OF THE REACH OF CHILDREN.

REFERENCES

1. Pubchem: Compound Summary for CID 9552079 (Chlorhexidine) accessed online at <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9552079#section=Top>.
2. Pubchem: Compound Summary for CID 5214 (Silvadene) accessed online at <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5214#section=Top>.
3. US Prescribing Information of SILVADENE® (silver sulfadiazine) cream, Pfizer Inc, New York, revised in February 2016.
4. New Zealand Datasheet, Flamazine® cream 1% w/w, Smith & Nephew Ltd (NZ), version June 2019.
5. Summary of Product Characteristics of Acriflex 0.25% w/w (Chlorhexidine Gluconate Cream), Thornton & Ross Limited, UK, August 2016.
6. Summary of Product Characteristics, Eczmol 1% w/w Cream / Cetabren Protect Antimicrobial 1% Cream, Genus Pharmaceuticals Limited, April 2020.

Information compiled in September 2021

SILVADENE®, FLAMAZINE®, ACRIFLEX and ECZMOL/CETRABEN are trademarks of their respective stakeholders and are not trademarks of Sun Pharmaceutical Industries Ltd. The makers of these brands are not affiliated with and do not endorse Sun Pharmaceutical Industries Ltd or its products.

MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.

SUN House, CST No. 201 B/1, Western Express Highway, Goregaon (East), Mumbai, Maharashtra – 400 063, INDIA

Manufactured in India by:

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.

Kh. No. 1335-1340, Near EPIP-I, Vill-Bhatoli Kalan, Baddi, Distt. Solan, H.P. 173205.

A l'usage exclusif d'un médecin agréé

INFORMATIONS RELATIVES À LA PRESCRIPTION

CRÈME SILVEREX

(Crème de Sulfadiazine argentine et de gluconate de chlorhexidine)

COMPOSITION:

Sulfadiazine D'argent USP.....1.00 % p/p

Solution de gluconate de chlorhexidine BP équivalente au gluconate de chlorhexidine.....0,20 % p/p

Base de crème.....q.s.

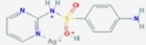
Excipients:

Paraffine liquide légère, alcool cétoestéarique, cétomacrogol 1000, hydroxyl toluène butylé, édétate disodique, phosphate acide sodique, acide phosphorique, phosphate de sodium, eau purifiée.

DESCRIPTION^{1,2}

La CRÈME SILVEREX est une crème topique contenant un agent antimicrobien, la sulfadiazine argentine et le gluconate de chlorhexidine.

La sulfadiazine argentine est chimiquement de l'argent (4-aminophényl)sulfonyl-pyrimidin-2-ylazanide. Sa formule moléculaire est C₁₂H₁₄N₄O₅S et son poids moléculaire est de 360,16 g/mol. Elle a la formule structurale suivante :



FORMULE STRUCTURELLE (SULFADIAZINE ARGENTIQUE)

La chlorhexidine est connue chimiquement sous le nom de (1E)-2-[6-[[[amino-[(E)-[amino-(4-chloroanilino) méthylidène]amino]méthylidène] amino]hexyl]-1-[amino-(4-chloroanilino) méthylidène]guanidine et a une formule moléculaire de C₂₂H₃₀Cl₂N₁₀ et un poids moléculaire de 505,452 g/mol. Elle a la formule structurelle suivante :



FORMULE STRUCTURELLE (CHLORHEXIDINE)

INDICATIONS³

La CRÈME SILVEREX est une formulation antimicrobienne topique indiquée comme adjuvant pour la prévention et le traitement de la septémie des plaies chez les patients atteints de brûlures du deuxième et du troisième degré.

DOSE ET MODE D'ADMINISTRATION⁴

La mise en place rapide de régimes de soins appropriés pour le patient brûlé est de première importance et comprend le contrôle du choc et de la douleur. Les plaies de brûlures sont ensuite nettoyées et débridées, et la **CRÈME SILVEREX** est appliquée dans des conditions stériles. Les zones brûlées doivent être recouvertes de **CRÈME SILVEREX** à tout moment. La crème doit être appliquée une à deux fois par jour sur une épaisseur d'environ 1/16 de pouce. Chaque fois que cela est nécessaire, la crème doit être réappliquée sur toutes les zones où elle a été enlevée par l'activité du patient. L'administration peut se faire en un minimum de temps car les pansements ne sont pas nécessaires. Cependant, si les besoins individuels du patient rendent les pansements nécessaires, ils peuvent être utilisés. Renouvelez l'application immédiatement après l'hydrothérapie. Le traitement avec la CRÈME SILVEREX doit être poursuivi jusqu'à ce que la cicatrisation soit satisfaisante ou que le site de la brûlure soit prêt pour une greffe. Le traitement ne doit pas être retiré du schéma thérapeutique tant qu'il subsiste une possibilité d'infection, sauf en cas de survenue d'un effet indésirable important.

UTILISATION DANS DES POPULATIONS PARTICULIÈRES^{4,5,6}

Grossesse

Sulfadiazine argentine : Aucune preuve de danger pour le fœtus dû à la sulfadiazine argentine n'a été rapportée dans une étude sur la reproduction chez le lapin, à des doses allant jusqu'à trois à dix fois la concentration de sulfadiazine argentine. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été rapportée chez les femmes enceintes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Chlorhexidine : Il n'y a pas de preuve d'effets indésirables rapportés de l'utilisation de la chlorhexidine pendant la grossesse et l'allaitement. Aucune précaution particulière n'est donc recommandée.

Les études de reproduction chez l'animal n'étant pas toujours prédictives de la réponse chez l'homme, la crème à base de sulfadiazine argentine et de gluconate de chlorhexidine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si cela est clairement justifié (cf **CONTRE-INDICATIONS**).

Allaitement

Sulfadiazine argentine : Il n'est pas signalé si la sulfadiazine argentine est excrétée dans le lait maternel. Cependant, on rapporte que les sulfamides sont excrétés dans le lait maternel, et tous les dérivés des sulfamides sont connus pour augmenter le risque d'ictère nucléaire. Les sulfamides pouvant entraîner des effets indésirables graves chez le nourrisson, il convient de décider de l'arrêt de l'allaitement ou de l'arrêt du traitement, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

Chlorhexidine : Il n'y a pas de preuve d'effets indésirables rapportés de l'utilisation de la chlorhexidine pendant l'allaitement.

Les sulfamides pouvant entraîner des effets indésirables graves chez le nourrisson, il convient de décider de l'arrêt de l'allaitement ou de l'arrêt de la crème de sulfadiazine argentine et de gluconate de chlorhexidine en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

CONTRE-INDICATIONS^{4,5,6*}

La **CRÈME SILVEREX** est contre-indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la sulfadiazine argentine ou au gluconate de chlorhexidine (en particulier les patients ayant des antécédents de réactions allergiques possibles liées à la chlorhexidine) ou à l'un des ingrédients. Si des effets indésirables ou une hypersensibilité surviennent chez des patients utilisant la **CRÈME SILVEREX**, le traitement doit être immédiatement interrompu et un clinicien doit être consulté.

Le traitement par les sulfamides étant réputé augmenter le risque d'ictère nucléaire, la **CRÈME SILVEREX** ne doit pas être utilisée chez les femmes enceintes à terme ou proches du terme, chez les prématurés ou chez les nouveau-nés pendant les 2 premiers mois de vie.

La **CRÈME SILVEREX** ne doit pas être utilisée dans les yeux, les oreilles ou la bouche et il faut veiller à ne pas toucher les yeux avec des mains qui ont été traitées avec la **CRÈME SILVEREX**.

AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS^{4,5,6*}

Pour une application topique uniquement. Tenir à l'écart des yeux et des oreilles. Évitez tout contact avec le cerveau, les méninges et l'oreille moyenne. Ne pas utiliser dans les cavités corporelles.

L'absorption de la sulfadiazine argentine varierait en fonction du pourcentage de la surface corporelle et de l'étendue des lésions tissulaires. Bien que peu de cas aient été rapportés, il est possible que tout effet indésirable associé aux sulfamides se produise. Certaines des réactions rapportées avec les sulfamides sont les suivantes : dyscrasie sanguine incluant agranulocytose, anémie aplasique, thrombocytopénie, leucopénie et anémie hémolytique ; réactions dermatologiques et allergiques, incluant des réactions cutanées potentiellement mortelles [syndrome de Stevens-Johnson (SJS), nécrolyse épidermique toxique (NET) et dermatite exfoliative] ; réactions gastro-intestinales ; hépatite et nécrose hépatocellulaire ; réactions du SNC et néphrose toxique.

Il existe une sensibilité croisée potentielle entre la sulfadiazine argentine et les autres sulfamides. En cas de réactions allergiques attribuables au traitement par la sulfadiazine argentine, la poursuite du traitement doit être évaluée par rapport aux risques potentiels de la réaction allergique potentielle.

Une prolifération fongique dans et sous l'escarre peut se produire. Cependant, l'incidence de la surinfection fongique signalée cliniquement est faible. L'utilisation de la crème de sulfadiazine argentine chez certains individus déficients en glucose-6-phosphate déshydrogénase peut être dangereuse, car une hémolyse peut se produire.

La **CRÈME SILVEREX** contient de la chlorhexidine. La chlorhexidine est signalée comme pouvant induire une hypersensibilité, y compris des réactions allergiques généralisées et un choc anaphylactique. La prévalence de l'hypersensibilité à la chlorhexidine n'est pas connue, mais la littérature disponible suggère qu'elle est très rare.

L'hypersensibilité à certains des ingrédients de la **CRÈME SILVEREX** peut être plus fréquente chez les patients souffrant d'ulcère de jambe ou de dermatite de stase. Ce médicament doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients. GénéralSi les fonctions hépatique et rénale sont altérées et que l'élimination de la sulfadiazine argentine diminue, une accumulation peut se produire et l'arrêt de la crème contenant de la sulfadiazine argentine doit être mis en balance avec le bénéfice thérapeutique obtenu.

L'utilisation d'enzymes protéolytiques topiques en conjonction avec une crème contenant de la sulfadiazine argentine, il faut noter la possibilité que l'argent puisse inactiver ces enzymes, selon les données rapportées.

Au cours du traitement des brûlures sur une grande surface corporelle, une quantité significative de sulfadiazine argentine serait absorbée par voie systémique. Par conséquent, il est possible que tous les effets indésirables associés aux sulfamides se produisent.

Une leucopénie transitoire a été rapportée bien que son association avec l'application de la crème de sulfadiazine argentine n'ait pas été confirmée. Néanmoins, une numération sanguine régulière est recommandée chez les patients sous traitement à long terme.

Il faut surveiller attentivement la sensibilité des patients, surtout s'ils ont des réactions connues aux sulfamides.

Tests de laboratoire

Dans le traitement des brûlures impliquant des zones étendues du corps, les concentrations sériques de sulfa peuvent approcher les niveaux thérapeutiques adultes (8 mg% à 12 mg%). Par conséquent, chez ces patients, il est conseillé de surveiller les concentrations sériques de sulfa.

Il convient de surveiller attentivement la fonction rénale et de rechercher dans les urines la présence de cristaux de sulfa.

Pédiatrie

Sulfadiazine argentine : L'innocuité et l'efficacité chez les patients pédiatriques n'ont pas été rapportées (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Personnes âgées

Sulfadiazine argentine : Aucune différence globale en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été rapportée entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes. D'autres expériences cliniques rapportées n'ont pas identifié de différences dans les réponses entre les personnes âgées et les patients plus jeunes, mais une plus grande sensibilité de certains individus âgés ne peut être exclue.

Excipients

La **CRÈME SILVEREX** contient de l'alcool cétoestéarique et de thiodihydroxytoluène butylé. Le butylhydroxytoluène peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple, une dermatite de contact) ou une irritation des yeux et des muqueuses et l'alcool cétoestéarique peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple, une dermatite de contact).

Effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines^{4,6*}

Aucun n'a été signalé ou n'est connu.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES^{4*}

Sulfadiazine argentine : L'argent pouvant inactiver les agents débridents enzymatiques, leur utilisation concomitante peut être inappropriée.

Dans les cas de brûlures importantes où les taux sériques de sulfadiazine peuvent approcher les niveaux thérapeutiques, il faut noter que les effets des médicaments administrés par voie systémique peuvent être modifiés. Cela peut s'appliquer en particulier aux hypoglycémiants oraux et à la phénytoïne. Dans le cas de ces médicaments, il est recommandé de surveiller les taux sanguins car leurs effets peuvent être potentialisés.

Cimétidine : chez les patients présentant des brûlures de grande surface, il a été rapporté que l'administration simultanée de cimétidine peut augmenter l'incidence de la leucopénie.

Le sulfamide peut modifier l'effet des anticoagulants oraux, du méthotrexate et de la cyclosporine. Il existe des rapports isolés indiquant que les sulfonamides peuvent également interférer avec l'efficacité des contraceptifs hormonaux.

Chlorhexidine : Les agents de blanchiment à l'hypochlorite peuvent provoquer l'apparition de taches brunes sur les tissus qui ont été précédemment en contact avec des préparations contenant de la chlorhexidine.

EFFETS INDÉSIRABLES^{3,4,5,6}

Sulfadiazine argentine : Plusieurs cas de leucopénie transitoire ont été rapportés chez des patients recevant un traitement à la sulfadiazine argentine. La leucopénie associée à l'administration de sulfadiazine argentine se caractérise principalement par une diminution du nombre de neutrophiles. La dépression maximale des globules blancs se produit dans les 2 à 4 jours suivant l'initiation du traitement. Le retour à des taux normaux de leucocytes se fait en 2 à 3 jours. Le rétablissement n'est pas influencé par la poursuite du traitement à la sulfadiazine argentine. Une incidence accrue de leucopénie a été signalée chez les patients traités simultanément avec la cimétidine.

D'autres événements peu fréquents sont la nécrose cutanée, l'érythème polymorphe, la décoloration de la peau, la sensation de brûlure, les éruptions cutanées et la néphrite interstitielle.

On a constaté que la réduction de la croissance bactérienne après l'application d'agents antibactériens topiques permettait la guérison spontanée de brûlures profondes d'épaisseur partielle empêchant la transformation de l'épaisseur partielle en épaisseur totale par une septicémie. Cependant, la réduction de la colonisation bactérienne aurait provoqué un retard de séparation, nécessitant dans certains cas une escarotomie pour éviter une contracture.

Les autres effets indésirables signalés sont les brûlures au site d'application, l'eczéma, la dermatite de contact et le prurit. Une insuffisance rénale et une argyrie ont également été signalées. Il est prouvé que dans le cas de plaies de grande surface et/ou après une application prolongée, une absorption systémique de l'argent peut se produire et provoquer une argyrie clinique.

Gluconate de chlorhexidine : Des réactions allergiques cutanées telles que dermatite, prurit, érythème, eczéma, éruption cutanée, urticaire, irritation de la peau et cloques peuvent survenir. Des réactions allergiques généralisées à la chlorhexidine, y compris l'anaphylaxie, ont également été rapportées mais la fréquence de ces réactions n'est pas connue.

SURDOSE^{4,5,6}

Peu probable en cas d'utilisation normale. En général, le traitement est de soutien et symptomatique.

Sulfadiazine argentine : Chez les patients gravement brûlés ou chez les patients suspects de présenter des symptômes d'absorption excessive, il est important de maintenir de manière optimale l'équilibre hydrique, non seulement pour prévenir la déshydratation mais aussi pour éviter la possibilité d'une insuffisance rénale. Si la fonction rénale est normale, des liquides doivent être administrés pour maintenir un débit urinaire élevé et favoriser l'élimination rapide de la sulfadiazine argentine.

Chlorhexidine - Ingestion accidentelle : La chlorhexidine prise par voie orale est peu absorbée. La chlorhexidine étant très peu absorbée dans le tube digestif, il est très peu probable qu'une ingestion accidentelle ait des effets systémiques. Les symptômes d'un surdosage ressembleraient à ceux d'une intoxication alcoolique (ivresse). Des nausées, des vomissements, des troubles de l'élocution, une démarche titubante et une somnolence peuvent apparaître. En cas d'ingestion massive, une irritation gastro-intestinale peut se développer, ainsi qu'une hépatotoxicité. Cependant, un lavage gastrique suivi de mesures de soutien peut être utilisé si nécessaire. Donnez un verre de lait ou d'eau et utilisez les mesures de soutien appropriées.

PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES ET PHARMACOCINÉTIQUES^{4,5,6*}

· **Mécanisme d'action**

Sulfadiazine argentine : La sulfadiazine argentine a une large activité antimicrobienne. Il est bactéricide pour de nombreuses bactéries gram-négatives et gram-positives et efficace contre les levures. Les résultats rapportés par les tests in-vitro sont énumérés ci-dessous.

Des données suffisantes ont été rapportées dans la littérature pour démontrer que la sulfadiazine argentine inhibe les bactéries qui