

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

CRÈME SILVEREX

(Crème de sulfadiazine d'argent et de gluconate de chlorhexidine)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Silverex Crème

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sulfadiazine d'Argent USP1.0% w/w
Solution de gluconate de chlorhexidine BP
équivalent au Gluconate de Chlorhexidine.....0.2% w/w
Base crèmeq.s.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Crème topique

Pour le Pack Alu 10g & 25g :

Crème homogène blanche à blanc cassé, lisse, fourrée dans des tubes pliables en aluminium imprimés.

Pour le pack de pots en PEHD de 250 g :

Crème homogène blanche à blanc cassé, lisse, remplie dans des pots en PEHD imprimés avec bouchon blanc et capuchon noir.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques ¹

SILVEREX CREAM est une formulation antimicrobienne topique indiquée comme traitement d'appoint pour la prévention et le traitement de la septicémie des plaies chez les patients souffrant de brûlures aux deuxième et troisième degrés.

4.2 Posologie et mode d'administration ¹

La mise en place rapide de schémas thérapeutiques appropriés pour les soins du patient brûlé est d'une importance primordiale et comprend le contrôle du choc et de la douleur. Les 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 en tout temps. La crème doit être appliquée une à deux fois par jour sur une épaisseur d'environ 1/16 de pouce. Chaque fois que nécessaire, la crème doit être réappliquée sur toutes les zones dont elle a été retirée par l'activité du patient. L'administration peut être réalisée en un minimum de temps car aucun pansement n'est nécessaire.

Cependant, si les besoins individuels du patient rendent les pansements nécessaires, ils peuvent être utilisés.

Renouveler immédiatement après l'hydrothérapie.

Le traitement avec la crème Silverex doit être poursuivi jusqu'à ce que la cicatrisation soit satisfaisante ou jusqu'à ce que le site brûlé soit prêt pour la greffe. Le traitement ne doit pas être retiré du schéma thérapeutique tant qu'il reste une possibilité d'infection, sauf si un effet indésirable important se produit.

4.3 Contre-indications 1, 2, 3, 4

SILVEREX CREAM est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la sulfadiazine d'argent 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 les patients utilisant Silverex Cream, le traitement doit être interrompu immédiatement et un clinicien doit être consulté.

Étant donné que le traitement aux sulfamides augmente le risque d'ictère nucléaire, la crème Silverex ne doit pas être utilisée chez les femmes enceintes approchant ou à terme, chez les prématurés ou chez les nouveau-nés au cours des 2 premiers mois de la vie.

SILVEREX CREAM ne doit pas être utilisé dans les yeux, les oreilles ou la bouche et il faut veiller à ne pas toucher les yeux avec les mains qui ont été traitées avec Silverex Cream.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi 1, 2, 3, 4

Pour 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 d'argent varierait en fonction du pourcentage de surface corporelle et de l'étendue des lésions tissulaires. Bien que peu d'entre eux aient été signalés, il est possible qu'un effet indésirable associé aux sulfamides se produise. Certaines des réactions qui ont été rapportées avec les sulfamides sont les suivantes : dyscrasies sanguines incluant agranulocytose, anémie aplasique, thrombocytopénie, leucopénie et anémie hémolytique ; réactions dermatologiques et allergiques, y compris réactions cutanées mettant en jeu le pronostic vital [syndrome de Stevens-Johnson (SJS), nécrolyse épidermique toxique (TEN) 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 d'argent et d'autres sulfamides. Si des réactions allergiques attribuables au traitement par la sulfadiazine d'argent se produisent, la poursuite du traitement doit être pesée par rapport aux risques potentiels de la réaction allergique particulière.

Une prolifération fongique dans et sous l'escarre peut se produire. Cependant, l'incidence des surinfections fongiques rapportées cliniquement est faible. L'utilisation de crème de sulfadiazine d'argent dans certains cas d'individus déficients en glucose-6-phosphate déshydrogénase peut être dangereuse, car une hémolyse peut se produire.

La crème Silverex contient de la chlorhexidine. On rapporte que la chlorhexidine induit 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.

Excipients

Silverex Cream contient de l'alcool cétostéarylique et de l'hydroxytoluène butylé. L'hydroxytoluène butylé peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple une dermatite de contact) ou une irritation des yeux et des muqueuses et l'alcool cétostéarylique peut provoquer des réactions cutanées locales (par exemple une dermatite de contact).

Général

Si les fonctions hépatiques et rénales deviennent altérées et que l'élimination de la sulfadiazine d'argent diminue, une accumulation peut se produire et l'arrêt de la crème contenant de la sulfadiazine d'argent doit être mis en balance avec le bénéfice thérapeutique obtenu.

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

Lors du traitement de brûlures sur une grande surface corporelle, une quantité importante de sulfadiazine d'argent serait absorbée de manière systémique. Par conséquent, il est possible que des effets indésirables associés aux sulfamides se produisent.

Une leucopénie transitoire a été signalée bien que son association avec l'application de crème de sulfadiazine d'argent n'ait pas été confirmée. Néanmoins, des numérations globulaires régulières sont recommandées chez les patients sous traitement au long cours.

Les patients doivent être surveillés attentivement pour la sensibilité, en particulier s'il existe des réactions connues aux sulfamides.

Essais en laboratoire

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

La fonction rénale doit être soigneusement surveillée et l'urine doit être vérifiée pour les cristaux de sulfa.

Pédiatrie

Sulfadiazine argentique : La sécurité et l'efficacité chez les patients pédiatriques n'ont pas été rapportées (voir rubrique 4.3).

Âge/ Viel âge

Sulfadiazine d'argent : Aucune différence globale d'innocuité ou d'efficacité n'a été signalée 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 patients âgés et les patients plus jeunes, mais une plus grande sensibilité de certains individus plus âgés ne peut être exclue.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ^{2, 4}

Sulfadiazine d'argent : Comme l'argent peut inactiver les agents de débridement enzymatiques, leur utilisation concomitante peut être inappropriée.

Dans les grandes brûlures où les taux sériques de sulfadiazine peuvent approcher les niveaux thérapeutiques, il convient de noter que les effets des médicaments administrés par voie systémique peuvent être altérés. Cela peut s'appliquer en particulier aux hypoglycémisants 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 étendues, il a été rapporté que la co-administration de cimétidine peut augmenter l'incidence de la leucopénie.

Le sulfamide peut altérer l'effet des anticoagulants oraux, du méthotrexate et de la cyclosporine. Il existe des rapports isolés selon lesquels le sulfamide peut également interférer avec l'efficacité des contraceptifs hormonaux.

Chlorhexidine : Les agents de blanchiment à base d'hypochlorite peuvent provoquer le développement de taches brunes sur les tissus qui ont déjà été en contact avec des préparations contenant de la chlorhexidine.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement ^{1, 2, 3}

Grossesse

Sulfadiazine d'argent : Aucune preuve de nocivité pour le fœtus due à la sulfadiazine d'argent n'a été signalée dans une étude de reproduction chez le lapin, à des doses allant jusqu'à trois à dix fois la concentration de sulfadiazine d'argent. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été rapportée chez la femme enceinte (voir rubrique 4.3).

Chlorhexidine : Aucun effet indésirable sur le fœtus n'a été signalé suite à l'utilisation de la chlorhexidine pendant la grossesse et l'allaitement. Par conséquent, aucune précaution particulière n'est recommandée.

Étant donné que les études de reproduction chez l'animal ne sont pas toujours prédictives de la réponse humaine, la crème de sulfadiazine d'argent et de gluconate de chlorhexidine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si cela se justifie clairement (voir rubrique 4.3).

Lactation

Sulfadiazine d'argent : Il n'a pas été signalé si la sulfadiazine d'argent est excrétée dans le lait maternel. Cependant, les sulfamides sont excrétés dans le lait maternel et tous les dérivés de sulfamides sont

connus pour augmenter le risque d'ictère nucléaire. Étant donné qu'il existe un risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons à cause des sulfamides, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'arrêter le traitement, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

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

Étant donné qu'il existe un risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons à cause des sulfamides, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'arrêter la crème de sulfadiazine d'argent et de gluconate de chlorhexidine en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ^{2, 3, 4}

Aucun n'a été rapporté ou n'est connu.

4.8 Effets indésirables ^{1, 2, 3, 4}

Sulfadiazine d'argent : Plusieurs cas de leucopénie transitoire ont été signalés chez des patients recevant un traitement à la sulfadiazine d'argent. La leucopénie associée à l'administration de sulfadiazine d'argent se caractérise principalement par une diminution du nombre de neutrophiles. La dépression maximale des globules blancs survient dans les 2 à 4 jours suivant le début du traitement. Le rebond à des niveaux normaux de leucocytes suit son apparition dans les 2 à 3 jours. La récupération n'est pas influencée par la poursuite du traitement par la sulfadiazine d'argent. Une incidence accrue de leucopénie a été rapportée chez des patients traités simultanément par la cimétidine.

D'autres événements peu fréquents comprennent une nécrose cutanée, un érythème polymorphe, une décoloration de la peau, une sensation de brûlure, des éruptions cutanées et une néphrite interstitielle.

Il a été rapporté que la réduction de la croissance bactérienne après l'application d'agents antibactériens topiques permet la cicatrisation spontanée des brûlures profondes d'épaisseur partielle en empêchant la conversion de l'épaisseur partielle en épaisseur totale par septicémie. Cependant, la réduction de la colonisation bactérienne aurait causé une séparation retardée, nécessitant dans certains cas une escharotomie afin de prévenir la contracture.

Les autres effets indésirables rapportés 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 rapportées. Il est prouvé que dans les plaies de grande surface et/ou après une application prolongée, une absorption systémique d'argent peut se produire, provoquant une argyrie clinique.

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

4.9 Surdosage ^{2, 3, 4}

Peu susceptible de se produire avec une utilisation normale. En général, le traitement serait de soutien et symptomatique.

Sulfadiazine d'argent : Chez les patients gravement brûlés ou chez les patients suspectés 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 aider à l'élimination rapide de la sulfadiazine d'argent.

Chlorhexidine : Ingestion accidentelle : La chlorhexidine prise par voie orale est mal absorbée. Étant donné qu'il y a très peu d'absorption de chlorhexidine dans le tube digestif, une ingestion accidentelle est très peu susceptible de provoquer des effets systémiques. Les symptômes d'un surdosage ressemblent à ceux d'une intoxication alcoolique (ivresse). Des nausées, des vomissements, des troubles de l'élocution, une marche chancelante et une somnolence peuvent se développer. 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 le cas échéant. Donnez un verre de lait ou d'eau et employez les mesures de soutien appropriées.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES ^{1, 2, 3, 4}

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Mécanisme d'action :

Sulfadiazine d'argent : La sulfadiazine d'argent 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 des tests in vitro sont énumérés ci-dessous.

Des données suffisantes ont été rapportées dans la littérature pour démontrer que la sulfadiazine d'argent inhibe les bactéries résistantes aux autres agents antimicrobiens et que le composé est supérieur à la sulfadiazine.

Des études utilisant de la sulfadiazine d'argent micronisée radioactive, la microscopie électronique et des techniques biochimiques ont rapporté que le mécanisme d'action de la sulfadiazine d'argent sur les bactéries diffère du nitrate d'argent et de la sulfadiazine de sodium. La sulfadiazine d'argent est connue pour agir uniquement sur la membrane cellulaire et la paroi cellulaire pour produire son effet bactéricide.

Les souches de micro-organismes suivantes ont été signalées comme sensibles à la sulfadiazine d'argent :

Pseudomonas aeruginosa, *Xanthomonas (Pseudomonas) maltophilia*, espèces *Enterobacter*, *Enterobacter cloacae*, espèces *Klebsiella*, *Escherichia coli*, espèces *Serratia*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, espèces *Providencia*, *Proteus vulgaris*, espèces *Citrobacter*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Staphylococcus epidermus*, *Staphylococcus*, *Streptocoque bêta-hémolytique*, espèces *Enterococcus*, *Corynebacterium diphtheria*, *Clostridium perfringens*, *Candida albicans*.

La sulfadiazine d'argent n'est pas un inhibiteur de l'anhydrase carbonique et peut être utile dans les situations où de tels agents sont contre-indiqués. Une résistance à la sulfadiazine d'argent a été rapportée et peut se développer pendant le traitement.

Chlorhexidine : La chlorhexidine s'est avérée efficace contre un large éventail de bactéries végétatives à Gram négatif et à Gram positif, de levures, de champignons dermatophytes et de virus lipophiles. Il est inactif contre les spores bactériennes sauf à des températures élevées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sulfadiazine d'argent : Il a été rapporté que la sulfadiazine d'argent est lentement métabolisée au contact des exsudats des plaies. Jusqu'à environ 10 % de la sulfadiazine peuvent être absorbés ; des concentrations dans le sang de 10 à 20 mcg/ml ont été rapportées bien que des concentrations plus élevées puissent être atteintes lorsque de vastes zones du corps sont traitées. Une partie de l'argent peut être absorbée. Il a été rapporté dans la littérature que dans les plaies de grande surface et/ou après une application prolongée, une absorption systémique d'argent peut se produire, provoquant une argyrie clinique. La sulfadiazine est connue pour diffuser facilement à travers les plaies et pénétrer dans la circulation générale. Le degré d'absorption dépendra de manière significative de la nature de la plaie et du régime de dosage. La sulfadiazine est excrétée dans l'urine.

Chlorhexidine : En raison de sa nature cationique, la chlorhexidine est connue pour se lier fortement aux muqueuses cutanées et aux autres tissus et est donc très mal absorbée. Par conséquent, aucune étude pharmacologique générale sur la chlorhexidine n'a été rapportée et ses effets sur les organes internes sont minimes. Aucun taux sanguin détectable n'a été signalé chez l'homme après une utilisation orale et l'absorption percutanée, si elle se produit, est insignifiante.

5.3 Données de sécurité précliniques^{1, 2}

Carcinogénèse, mutagenèse, altération de la fertilité

Aucune preuve de cancérogénicité n'a été rapportée dans les études de toxicité cutanée à long terme d'une durée de 24 mois chez le rat et de 18 mois chez la souris, avec des concentrations de sulfadiazine d'argent trois à dix fois supérieures à la concentration de la crème de sulfadiazine d'argent à 1 %.

La sulfadiazine d'argent n'a pas été signalée comme étant génotoxique dans le test de mutation inverse bactérienne in vitro ou dans le test du micronoyau de souris in vivo (administration PO), bien que les doses administrées aient été considérées comme faibles.

La fertilité

Aucune donnée n'a été rapportée à partir d'études chez l'animal suite à l'administration topique de sulfadiazine d'argent. Aucun effet lié au traitement sur la fertilité des mâles ou des femelles n'a été signalé après l'administration sous-cutanée de sulfadiazine d'argent à des rats à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/jour pendant deux (femelles) ou dix (mâles) semaines avant l'accouplement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxytoluène butylé, alcool céstéarylique, cétomacrogol-1000, édétate disodique, paraffine liquide légère, phosphate acide de sodium, acide phosphorique et phosphate de sodium.

6.2 Incompatibilités

N'est pas applicable

6.3 Durée de conservation

24 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu du récipient

Crème Silverex conditionnée en tube Alu de 10 g, 25 g et 250 g en pot HDPE.

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

Pas d'exigences particulières

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.
SUN House, CST n° 201 B/1,
Autoroute express de l'Ouest,
Goregaon (Est), Mumbai,
Maharashtra – 400 063, INDE

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

-

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

-

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

Juin 2022

REFERENCES

1. *Prescribing Information of SILVADENE® (silver sulfadiazine) cream, Pfizer Inc., US, February 2016.*
2. *New Zealand Datasheet of Flamazine® cream (1% w/w), Smith & Nephew Ltd, June 2019.*
3. *Summary of Product Characteristics of Acriflex 0.25% w/w (Chlorhexidine Gluconate Cream), Thornton & Ross Limited, UK, August 2016.*
4. *Summary of Product Characteristics of Eczmol 1% w/w Cream/Cetraben Protect Antimicrobial 1% Cream, Genus Pharmaceuticals Limited, UK, April 2020.*

Informations compilées en mai 2022

SILVADENE®, FLAMAZINE®, ACRIFLEX et ECZMOL/CETRABEN sont des marques déposées de leurs parties prenantes respectives et ne sont pas des marques déposées de Sun Pharmaceutical Industries Ltd. Les fabricants de ces marques ne sont pas affiliés à Sun Pharmaceutical Industries Ltd ou ses produits et ne les approuvent pas.