

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr FLAMAZINE[®]
Sulfadiazine d'argent
Crème, 1% p/p, Topique
Norme du fabricant
Antibactérien topique

Smith & Nephew Inc.
2280 Argentia Road
Mississauga, Ontario
L5N 6H8 Canada

Date d'approbation initiale:
1974, DEC. 31
Date de révision:
2022, NOV. 02

Numéro de contrôle de la présentation: 261568

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

3 Encadré « Mises en garde et précautions importantes »	11/2022
7 Mises en garde et précautions, Général	11/2022
7 Mises en garde et précautions, Peau	11/2022

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES.....	2
PART I: RENSEIGNEMENTS POUR LE professionnel DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose oubliée	5
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	6
7 Mises et garde et PRÉCAUTIONS.....	6
7.1 Populations particulières	7
7.1.1 Femmes enceintes	7
7.1.2 Allaitement	8
7.1.3 Enfants.....	8
7.1.4 Personnes âgées	8
8 Effets indésirables.....	8
8.1 Aperçu des effets indésirables	8

9	INTERACTIONS médicamenteuses	9
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	9
9.4	Interactions médicament-médicament	9
9.5	Interactions médicament-aliment	9
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	9
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	9
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	9
10.1	Mode d'action	9
10.2	Pharmacodynamie	9
10.3	Pharmacocinétique	10
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	10
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	10
PART II: INFORMATION SCIENTIFIQUES.....		11
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	11
14	ESSAIS CLINIQUES	11
15	MICROBIOLOGIE	11
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	12
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		15

PART I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

FLAMAZINE (crème de sulfadiazine d'argent 1% p/p) est indiquée pour:

- le traitement des ulcères de jambe, brûlures, greffes cutanées, incisions et autres lésions propres, abrasions, coupures et blessures légères.
- le traitement et la prévention de l'infection chez les victimes de brûlures graves.

Pour réduire le développement de bactéries résistantes au médicament et maintenir l'efficacité de FLAMAZINE et d'autres médicaments antibactériens, FLAMAZINE ne doit être utilisée que pour traiter les infections qui se sont avérées être ou que l'on soupçonne fortement être causées par des bactéries sensibles.

1.1 Enfants

Enfants (nouveau-nés) : FLAMAZINE est contre-indiquée chez les prématurés ou les nouveau-nés au cours des premiers mois de vie (voir la section 2, « [CONTRE-INDICATIONS](#) »).

Enfants (> 2 mois à 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Il n'existe aucune preuve connue suggérant que l'utilisation dans la population gériatrique est associée à des différences d'innocuité ou d'efficacité.

2 CONTRE-INDICATIONS

- FLAMAZINE est contre-indiquée chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6, « [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#) ».
- FLAMAZINE est contre-indiquée chez les femmes enceintes arrivées à terme, les prématurés, ou les nouveau-nés au cours des premiers mois de vie puisque les sulfamides augmentent l'incidence d'ictère nucléaire.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Des éruptions cutanées potentiellement mortelles (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) ont été associées à l'utilisation de la sulfadiazine d'argent (voir la section 7, « [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) »).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Chez les grands brûlés ou chez les malades soupçonnés de manifester des symptômes d'une absorption excessive, veuillez consulter la section 5, « [SURDOSAGE](#) ».

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Adultes et enfants >2 mois : Appliquer une couche de 3 à 5mm de FLAMAZINE sur la région affectée. L'application doit être répétée au moins toutes les 24 heures ou plus fréquemment si les liquides dans la plaie sont abondants.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir la section 1, « [INDICATIONS, Enfants](#) »). FLAMAZINE est contre-indiquée chez les prématurés ou les nouveau-nés au cours des premiers mois de vie (voir la section 2, « [CONTRE-INDICATIONS](#) »).

FLAMAZINE doit être employée avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale car ces conditions pourraient réduire l'élimination de la sulfadiazine absorbée.

4.4 Administration

- Brûlures

On doit nettoyer les brûlures et recouvrir toutes les surfaces atteintes d'une couche de 3 à 5 mm de crème FLAMAZINE. On peut notamment appliquer la crème à l'aide d'un gant et/ou d'une spatule stériles. Au besoin, on remplacera la crème disparue au cours des activités du malade. On répétera l'application de la crème FLAMAZINE au moins toutes les 24 heures ou plus fréquemment si les liquides dans la plaie sont abondants.

- Brûlures aux mains et blessures aux doigts

L'une des méthodes consiste à enduire la brûlure de FLAMAZINE, puis à enfermer la main dans un gant ou sac en plastique transparent que l'on ferme au poignet. On encouragera le patient à bouger la main et les doigts. Le pansement doit être renouvelé aux trois jours ou lorsqu'un exsudat abondant s'est accumulé dans le sac.

- Ulcères de jambe

L'une des méthodes consiste à remplir la cavité de l'ulcère avec FLAMAZINE en couche d'au moins 3 à 5mm, en prenant soin de ne pas étaler de crème sur les régions saines. On recouvrira ensuite la crème d'une compresse hydrophile ou d'un pansement de gaze, et d'un bandage compressif selon l'ulcère. Le pansement doit être renouvelé tous les deux ou trois jours, en nettoyant et en débridant la plaie avant d'appliquer la crème. Il n'est pas recommandé d'utiliser FLAMAZINE sur des ulcères de jambe fortement exsudatifs.

Le contenant de FLAMAZINE doit être réservé à l'usage d'un seul patient.

4.5 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, le patient doit appliquer FLAMAZINE lorsqu'il s'en souvient et le dosage doit continuer comme d'habitude pour la prochaine application, et la quantité habituelle doit être appliquée.

5 SURDOSAGE

Chez les grands brûlés ou chez les patients manifestant des symptômes d'une absorption excessive, on doit maintenir un bilan hydrique optimal pour prévenir la déshydratation, mais aussi pour prévenir les troubles rénaux.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/ composition	Ingrédients non-médicinaux
Topique	Crème, 1% p/p	Alcool cétylique, eau distillée, stéarate de glycéryle, paraffine liquide, polysorbate 60, polysorbate 80, propylène glycol

FLAMAZINE est une crème blanche contenant 1% p/p de sulfadiazine d'argent offerte en pots de 500g et en tubes de 20g et 50g. FLAMAZINE doit être conservée entre 8°C et 25°C dans le contenant original à l'abri de la lumière. Afin d'assurer la stérilité, les pots de 500g devraient être jetés 24 heures après l'ouverture et les tubes, 7 jours après l'ouverture.

7 MISES ET GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter « [ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) » de la section 3

Généralités

Lorsque la crème de sulfadiazine d'argent est administrée de façon prolongée ou sur des brûlures de grande surface, des quantités considérables de sulfadiazine d'argent sont absorbées. La concentration sérique de sulfadiazine d'argent peut alors atteindre les concentrations thérapeutiques de l'adulte (8 à 12 mg %).

La FLAMAZINE peut altérer l'apparence des plaies et ralentir le détachement de l'escarre dans les cas de brûlures.

Les patients traités avec la FLAMAZINE ne doivent pas fumer ou s'approcher de flammes nues – Risque de brûlures graves. Les tissus (vêtements, literie, pansements, etc.) qui ont été en contact avec ce produit brûlent plus facilement et constituent un grave danger d'incendie. Le lavage des vêtements et de la literie peut réduire l'accumulation du produit, mais ne l'élimine pas totalement.

Hématologique

La crème de sulfadiazine d'argent doit être employée avec prudence chez les patients présentant des antécédents de déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase, car elle pourrait causer l'hémolyse.

On a signalé des cas de leucopénie consécutifs à l'emploi de la sulfadiazine d'argent, surtout chez des patients brûlés sur de grandes surfaces. Cet effet, qui peut être relié au médicament, se produit

souvent deux ou trois jours après le début du traitement et se résout généralement spontanément. Règle générale, il n'y a pas lieu d'interrompre le traitement à la crème FLAMAZINE, car le nombre de leucocytes redevient normal en quelques jours. On surveillera toutefois la leucocytose de près.

Hépatique/biliaire/pancréatique

La crème de sulfadiazine d'argent doit être employée avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique étant donné que l'élimination de la sulfadiazine absorbée peut être réduite.

Peau

Des éruptions cutanées potentiellement mortelles (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) ont été associées à l'utilisation de la sulfadiazine d'argent. Elles apparaissent sur le tronc sous forme de taches rougeâtres semblables à des cibles ou de plaques circulaires, souvent avec une cloque au centre. Les autres signes à déceler sont les ulcères dans la bouche, la gorge ou le nez et sur les organes génitaux, ainsi qu'une conjonctivite (rougeur et enflure des yeux). Ces éruptions cutanées potentiellement mortelles sont souvent accompagnées de symptômes pseudo-grippaux. Elles peuvent évoluer en desquamation ou en vésiculation de la peau généralisée. Le risque de réactions cutanées graves est particulièrement élevé pendant les premières semaines de traitement. Si votre patient présente un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique après avoir utilisé de la sulfadiazine d'argent, il ne doit à aucun moment reprendre le traitement par la sulfadiazine d'argent.

Rénal

La crème de sulfadiazine d'argent doit être employée avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale étant donné que l'élimination de la sulfadiazine absorbée peut être réduite.

Sensibilité/résistance

La sensibilisation à la sulfadiazine d'argent appliquée localement est rarement prédite ou prouvée par des tests épicutanés. On fera donc preuve de prudence dans l'emploi de crème FLAMAZINE chez les individus ayant déjà manifesté des réactions aux sulfamides.

Développement de bactéries résistante au médicament

Il est peu probable que la prescription de FLAMAZINE en l'absence d'une infection bactérienne avérée ou fortement soupçonnée procure un bénéfice au patient et coure le risque de développer des organismes résistants.

Prolifération microbienne possible

La FLAMAZINE pourrait favoriser la sélection d'organismes non sensibles. En cas de surinfection pendant le traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

FLAMAZINE est contre-indiquée chez les femmes enceintes arrivées à terme (voir la section 2 « [CONTRE-INDICATIONS](#) ». L'innocuité de la FLAMAZINE n'a pas été établie pendant la grossesse. La crème FLAMAZINE ne doit être utilisée que chez les femmes enceintes gravement brûlées si les bienfaits escomptés pour la patiente dépassent les risques pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

L'innocuité de la FLAMAZINE n'a pas été établie pendant l'allaitement. La concentration des sulfamides dans le lait maternel est de 15 à 35 % celle dans le sérum. Puisque les sulfamides augmentent l'incidence d'ictère nucléaire, on fera preuve de prudence chez les femmes qui allaitent.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 2 mois) : FLAMAZINE est contre-indiquée chez les prématurés et chez les nouveau-nés de moins de 2 mois (voir la section 2, « [CONTRE-INDICATIONS](#) »).

Enfants (> 2 mois) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Il n'existe aucune preuve connue suggérant que l'utilisation dans la population gériatrique est associée à des différences d'innocuité ou d'efficacité.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Troubles sanguins et lymphatiques

Fréquent: Leucopénie
≥1% et <10% On a signalé des cas de leucopénie chez 3 à 5 % des patients traités par le crème FLAMAZINE. Il peut s'agir d'un effet lié au médicament qui apparaît souvent dans les 48 à 72 heures après le début du traitement. Cet effet est généralement passager et se résout généralement spontanément. L'arrêt du traitement à la FLAMAZINE n'est habituellement pas nécessaire, bien qu'un suivi de la numération globulaire doive être fait afin de s'assurer du retour à la normale dans les jours qui suivent.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Fréquent: Un rash au point d'administration, y compris eczéma et dermatite de contact, peut se manifester chez environ 2 % des patients. Les autres effets indésirables fréquemment signalés lors du traitement sont des brûlures au site d'application, des éruptions cutanées, des démangeaisons et du prurit.
≥1% et <10%

Rare: Argyrie
≥0.01% et <0.1% Il apparaît qu'après une administration sur des brûlures de grande surface et/ou une application prolongée, l'absorption systémique d'argent peut causer une argyrie clinique.

Très rare: Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique
<0.01% Des éruptions cutanées potentiellement mortelles (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) ont été associées à l'utilisation de la sulfadiazine d'argent. En cas de symptômes (par exemple, éruption cutanée progressive, souvent accompagnée de cloques ou de lésions des muqueuses), le traitement doit être interrompu.

Troubles rénaux et urinaires

Très rare: Insuffisance rénale
<0.01%

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Il peut se produire une interaction entre la sulfadiazine d'argent et l'un des médicaments suivants : hypoglycémisants et phénytoïne administrés par voie orale, cimétidine, et agents de débridement enzymatique.

9.4 Interactions médicament-médicament

Chez les grands brûlés dont les concentrations sériques de sulfadiazine se rapprochent des concentrations thérapeutiques, l'action des hypoglycémisants et de la phénytoïne par voie orale peut être activée ; on recommande donc de surveiller les concentrations sanguines.

Chez les grands brûlés, on a rapporté que la co-administration de cimétidine pourrait accroître l'incidence de leucopénie.

Comme la FLAMAZINE peut inactiver les agents de débridement enzymatique, leur emploi concomitant peut s'avérer inapproprié.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le mécanisme de l'action antibactérienne de la sulfadiazine d'argent n'a pas encore été complètement élucidé. Après exposition au médicament, la structure de la membrane cellulaire de la bactérie se modifie ; on assiste notamment à la déformation et au développement de la cellule et à l'affaiblissement de la paroi cellulaire. Ces changements s'accompagnent d'une viabilité réduite des souches sensibles due à l'entrave de la synthèse macromoléculaire. La portion de sulfadiazine possède également une action bactériostatique contre les organismes sensibles.

10.2 Pharmacodynamie

La libération lente de la sulfadiazine d'argent de la crème a pour effet de minimiser la déplétion rapide du chlorure et les déséquilibres électrolytiques qui y sont associés. La sulfadiazine d'argent n'est pas inhibée par le PABA.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

L'argent pénètre très faiblement sous les couches extérieures de la plaie. Lors d'études menées sur des porcs brûlés, l'absorption d'argent était inférieure à 1 % de la dose appliquée, alors que celle de la sulfadiazine était de 5 à 8 %. Chez les adultes, jusqu'à 10 % de la sulfadiazine peut être absorbée. La concentration de sulfadiazine dans l'exsudat des brûlures était de 900 à 1000 mg/L 24 heures après l'application, soit environ vingt fois la CIM des bactéries sensibles (50 mg/L).

Distribution

Les concentrations sériques de sulfadiazine obtenues chez des brûlés ayant reçu de 500 à 1000 g de sulfadiazine d'argent à 1 % (correspondant à 5 à 10 g de sulfadiazine d'argent) étaient de 2 à 5 mg/L. La plus grande partie de l'argent absorbé se retrouve dans le foie.

Metabolisme

Des concentrations élevées d'argent ont été mesurées dans la bile, ce qui permet de présumer que la portion d'argent est excrétée par voie hépato-biliaire. La portion de sulfadiazine est quant à elle excrétée par les reins.

Élimination

Dans une étude portant sur 23 patients, les concentrations sériques moyennes d'argent étaient passablement supérieures à la normale, alors que l'excrétion urinaire d'argent était manifestement élevée (0,402 mg/24 heures). Les six sujets brûlés sur 60 % ou plus de la surface corporelle ont présenté une excrétion de pointe moyenne de 1,100 mg/24 heures (environ 1000 fois la normale). On n'a constaté de toxicité de l'argent chez aucun des patients. Chez les adultes, 60 à 85 % de la quantité de sulfadiazine absorbée sont excrétés dans l'urine. Chez les enfants dont les brûlures couvrent 13 % de la surface corporelle, la concentration de sulfadiazine dans l'urine était de 31,8 mg/L. Les concentrations urinaires de sulfadiazine obtenues chez des brûlés ayant reçu de 500 à 1000 g de sulfadiazine d'argent à 1 % étaient de 60 à 1000 mg/L. L'excrétion urinaire quotidienne de la sulfadiazine était de 100 à 200 mg, soit moins de 5 % de la quantité de sulfadiazine d'argent appliquée.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Insuffisance hépatique** : FLAMAZINE doit être employée avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique étant donné que l'élimination de la sulfadiazine absorbée peut être réduite.
- **Insuffisance rénale** : FLAMAZINE doit être employée avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale étant donné que l'élimination de la sulfadiazine absorbée peut être réduite.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

FLAMAZINE doit être conservée entre 8°C et 25°C dans le contenant original à l'abri de la lumière. Afin d'assurer la stérilité, les pots de 500g devraient être jetés 24 heures après l'ouverture et les tubes, 7 jours après l'ouverture.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'instructions particulières de manipulation pour FLAMAZINE.

PART II: INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

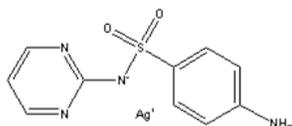
Substance pharmaceutique

Nom propre : Crème de sulfadiazine d'argent

Nom chimique : Argent 2-(4-aminobenzènesulfonamido)-pyrimidine

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₀ H₉ N₄ O₂ S Ag (poids moléculaire : 357.14)

Formule de structure:



Propriétés physicochimiques : La sulfadiazine d'argent se présente sous forme d'une légère poudre blanche stable, très peu soluble dans l'eau et la plupart des solvants organiques, mais très soluble dans l'acide nitrique et des solutions ammoniacales concentrées. Son pH se situe entre 3,5 et 6,0.

14 ESSAIS CLINIQUES

Les données des essais cliniques sur lesquels l'indication originale a été autorisée ne sont pas disponibles

15 MICROBIOLOGIE

La concentration minimale inhibitrice (CMI) déterminée par dilutions successives en tubes d'organismes sensibles est indiquée dans les tableaux 1 et 2.

Tableau #1 - Concentration minimale inhibitrice de la sulfadiazine d'argent en mg/L

ORGANISME	SOUCHES	À 24 heures		À 3 jours	
		Expt.1	Expt.2	Expt.1	Expt.2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(SNR)	25	<6	100	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6750 NCTC	25	12,5	100	12,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	USA 1*	>100	300	>100	>300
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	USA 4*	25	25	>100	>300
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6741 NCTC	50	12,5	100	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8203 NCTC	50	25	50	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	661322 NCTC	50	37,5	>100	300
<i>Aerobacter aerogenes</i>	749 NCTC	25	>18,7	100	25
<i>Escherichia coli</i>	(SNR)	50	37,5	>100	150
<i>Proteus vulgaris</i>	(SNR)	25	37,5	>100	150
<i>Staphylococcus aureus</i>	(OxH)6571	50	50	100	100
<i>Candida albicans</i>	(SNT)	100	300	>100	>300
<i>Aspergillus niger</i>	(SNR)	25	18,7	>100	300

*Ces souches ont été isolées chez des brûlés traités au nitrate d'argent.

Tableau #2 - Susceptibilité à la sulfadiazine d'argent de 643 isolats de 14 espèces bactériennes.

Organisme	No. testé	Concentrations minimales inhibitrices (pourcentages cumulatifs) mg/L de sulfadiazine d'argent							
		<0,78	1,56	3,13	6,25	12,5	25	50	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	130	0,8	5,4	29,2	60,0	79,2	93,1	100	-
<i>P. maltophilia</i>	7	14,3	14,3	28,6	42,9	85,8	100	-	-
<i>Klebsiella</i>	54	7,4	11,1	14,8	31,5	61,1	74,1	98,2	100
<i>Enterobacter</i> (sauf <i>E.cloacae</i>)	50	0	8,0	10,0	20,0	44,0	66,0	96,0	100
<i>E. cloacae</i>	24	0	4,2	4,2	20,8	45,8	79,2	100	-
<i>Escherichia coli</i>	63	3,2	6,3	30,2	50,8	71,4	90,5	100	-
<i>Proteus Mirabilis</i>	53	24,5	50,9	73,6	88,7	96,2	96,2	100	-
<i>P. morganii</i>	10	10,0	30,0	40,0	80,0	80,0	90,0	100	-
<i>Serratia</i>	28	7,1	25,0	39,3	75,0	89,3	92,9	96,4	100
<i>Citrobacter</i>	10	20,0	20,0	40,0	60,0	60,0	80,0	100	-
<i>Herellea</i>	9	11,1	22,2	55,6	66,7	77,8	88,9	100	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	101	3,0	6,0	16,9	27,8	37,7	76,3	99,1	100
<i>S.epidermidis</i>	51	3,9	7,8	29,4	51,0	74,5	86,3	100	-
<i>Enterococcus</i> (<i>Streptococcus</i> du groupe D)	53	0	0	0	0	0	1,9	96,2	100

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

Les DL₅₀ suivantes ont été déterminées chez les souris, rats, cochons d'Inde, et lapins.

ESPÈCES	VOIE d'ADMINISTRATION	DL ₅₀
Souris (male)	I.P.	37,8 mg/kg
Rats (les deux sexes)	S.C.	> 2,150 mg/kg
Cochons d'Inde (les deux sexes)	S.C.	> 2,150 mg/kg
Lapins (les deux sexes)	S.C.	> 2,150 mg/kg
Rats nouveau-nés	Orale	482 mg/kg
Rats adultes (les deux sexes)	Orale	> 10,000 mg/kg

Études de toxicité subaiguë

Des onguents contenant 1, 8 et 20 % de sulfadiazine d'argent ont été appliqués sur la peau éraflée et recouverte de lapins pendant six heures chaque jour, sept jours par semaine pendant trois semaines consécutives. Des groupes supplémentaires de lapins ont été traités par l'onguent sans sulfadiazine d'argent ou n'ont reçu aucun traitement, et ont donc servi de témoins procéduraux.

Les mêmes onguents ont également été appliqués sur la peau intacte et non recouverte de lapins pendant six heures par jour, sept jours par semaine pendant treize semaines consécutives. Un groupe supplémentaire de lapins a été traité par l'onguent sans sulfadiazine d'argent.

La base de l'onguent seule et les onguents contenant de la sulfadiazine d'argent ont provoqué une irritation bénigne de la peau. L'irritation causée par l'onguent contenant de la sulfadiazine d'argent était similaire ou légèrement plus faible que l'onguent seul.

Différents degrés d'inflammation de la peau ont été observés à l'histologie à la semaine 13 chez les lapins traités tant par la base d'onguent que par l'onguent contenant de la sulfadiazine à forte concentration.

Le pH urinaire était plus bas à la semaine 3 chez les lapins mâles traités par la sulfadiazine d'argent à forte concentration et par la base d'onguent seule.

La numération érythrocytaire avait tendance à être diminuée à la semaine 13 chez les lapins femelles traités par la sulfadiazine d'argent à forte concentration.

Les concentrations sériques des protéines étaient élevées chez certains lapins traités par la sulfadiazine d'argent à forte concentration et par la base d'onguent seule.

À tous autres égards y compris la consommation d'aliments, le changement du poids corporel, l'ophtalmoscopie, l'analyse d'urine, la chimie sanguine, l'hématologie, le poids des organes, la pathologie macroscopique et microscopique, les lapins traités par l'onguent à base de sulfadiazine d'argent restaient comparables à ceux traités par la base d'onguent et aux groupes témoins « sans traitement ».

Études d'irritation cutanée

Le potentiel d'irritation primaire de la crème de sulfadiazine d'argent a été évalué par la méthode du test épicutané occlusif chez les lapins. L'indice d'irritation primaire était zéro.

Études d'irritation oculaire

Les études d'irritation oculaire chez les lapins n'ont révélé aucun signe comportemental de gêne immédiatement après le traitement. Chez quatre des six animaux, après une heure on a observé des paupières rougeâtres mais la rougeur avait complètement disparu au moment de la seconde observation à 24 heures. Aucun autre symptôme n'a été observé.

Étude de sensibilité

Le potentiel de sensibilisation de la crème de sulfadiazine d'argent a été évalué chez les cochons d'Inde à l'aide d'une méthode standard. Un groupe témoin positif a été inclus, dans lequel les cochons d'Inde ont été soumis à une provocation par le 2, 4-dinitrochlorobenzène, un sensibilisateur connu. La réponse positive des animaux à ce dernier composé indiquait qu'ils étaient capables d'être sensibilisés, mais ils n'ont pas réagi par sensibilisation à la crème de sulfadiazine d'argent.

Cancérogénicité :

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Études tératologiques

Une étude a été menée chez des lapins en utilisant un témoin (crème placebo), une crème à 3 % ou à 10 %. 5 mL de crème ont été appliqués sur leur dos rasé pendant quatre (4) heures chaque jour, du jour 6 au jour 18 de la gestation. On n'a observé aucun effet lié au composé sur les paramètres reproducteurs ou foetaux tant dans les groupes à 3% qu'à 10 %. Les variations entre les groupes traités par la sulfadiazine d'argent et les groupes témoins étaient dans la gamme normale des variations intergroupes dans des études de ce genre et n'étaient pas significatives.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

FLAMAZINE

Crème de sulfadiazine d'argent

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **FLAMAZINE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **FLAMAZINE**.

Mises en garde et précautions importantes

- Des éruptions cutanées potentiellement mortelles (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) ont été associées à l'utilisation de la sulfadiazine d'argent. Elles apparaissent sur le tronc sous forme de taches rougeâtres semblables à des cibles ou de plaques circulaires, souvent avec une cloque au centre. Les autres signes à déceler sont les ulcères dans la bouche, la gorge ou le nez et sur les organes génitaux, ainsi qu'une conjonctivite (rougeur et enflure des yeux). Ces éruptions cutanées potentiellement mortelles sont souvent accompagnées de symptômes pseudo-grippaux. Elles peuvent évoluer en desquamation ou en vésiculation de la peau généralisée. Si vous présentez un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique après avoir utilisé de la sulfadiazine d'argent, vous ne devez à aucun moment reprendre le traitement par la sulfadiazine d'argent.

Pour quoi FLAMAZINE est-elle utilisée?

- Traitement des infections causées par des bactéries que FLAMAZINE peut tuer :
 - Infection chez des victimes de brûlures graves.
 - Infection d'ulcères de jambe, brûlures, greffes de la peau, incisions et autres lésions propres, abrasions, coupures et blessures légères.

Les médicaments antibactériens comme FLAMAZINE ne traitent que les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales.

Comment FLAMAZINE agit-elle?

Ce médicament tue les bactéries ou arrête leur croissance ce qui aide à réduire ou à prévenir les infections. Le temps que prendra le médicament à agir dépendra du type de plaies.

Quels sont les ingrédients dans FLAMAZINE?

Ingrédient médicinal : sulfadiazine d'argent

Ingrédients non médicinaux : alcool cétylique, eau distillée, stéarate de glycéryle, paraffine liquide, polysorbate 60, polysorbate 80, propylène glycol

FLAMAZINE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

FLAMAZINE est une crème blanche contenant 1% p/p de sulfadiazine d'argent. FLAMAZINE est offerte en pots de 500g et en tubes de 20g et 50g.

Ne prenez pas FLAMAZINE si :

- Vous êtes allergique à l'ingrédient médicamenteux ou à l'un des autres ingrédients de FLAMAZINE (voir "Quels sont les ingrédients dans FLAMAZINE").
- vous êtes dans le dernier mois de votre grossesse.
- votre enfant est un prématuré ou un nouveau-né au cours des premiers mois de vie (< 2 mois).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre FLAMAZINE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez eu précédemment des réactions allergiques aux sulfamides.
- vous avez un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD). L'utilisation de sulfamides comme FLAMAZINE peut causer l'hémolyse (destruction des globules rouges).
- vous avez des problèmes hépatiques ou rénaux.
- vos concentrations de globules blancs étaient basses par le passé. Des cas de leucopénie (faibles concentrations de globules blancs) sont survenus après l'utilisation de FLAMAZINE. Votre médecin pourrait ordonner des tests pour surveiller la numération de vos globules blancs pendant que vous prenez FLAMAZINE.
- Vous avez développé le syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique avec l'utilisation de la sulfadiazine d'argent.
- vous êtes enceinte ou vous prévoyez de le devenir. FLAMAZINE peut nuire à l'enfant à naître. N'utilisez ce médicament que si votre médecin estime que les bienfaits escomptés dépassent les risques pour l'enfant à naître. N'utilisez pas ce médicament si vous êtes dans le dernier mois de votre grossesse.
- vous allaitez ou prévoyez allaiter. FLAMAZINE peut passer dans le lait maternel et nuire à votre bébé. Demandez à votre médecin comment nourrir votre bébé lorsque vous êtes sous FLAMAZINE.

Autres mises en garde à connaître :

- N'utilisez pas ce médicament plus longtemps que votre médecin ne l'a indiqué. Cela pourrait augmenter le risque d'effets secondaires.
- Si vous utilisez FLAMAZINE pour traiter des blessures étendues, il est important de boire des liquides en grandes quantités pour éviter une déshydratation et des lésions rénales.
- FLAMAZINE peut ralentir le détachement des tissus morts (escarres) du corps et également changer l'apparence des brûlures.
- Si vous utilisez FLAMAZINE, vous ne devez pas fumer ou vous approcher de flammes nues étant donné le risque de brûlures graves. Les tissus (vêtements, literie, pansements, etc.) qui ont été en contact avec ce produit brûlent plus facilement et constituent un grave danger d'incendie. Le lavage des vêtements et de la literie peut réduire l'accumulation du produit, mais ne l'élimine pas totalement.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec FLAMAZINE :

- Agents de débridement enzymatique (enlèvent les tissus morts des plaies).
- Agents hypoglycémisants oraux (pour le traitement du diabète de type 2)
- Phénytoïne (empêche les crises).
- Cimétidine (utilisée pour les brûlures d'estomac et les ulcères).

Il est possible que votre professionnel de la santé doive réaliser des analyses sanguines si vous prenez l'un de ces médicaments pendant que vous utilisez FLAMAZINE.

Comment prendre FLAMAZINE :

- Réservé à une application topique (surface corporelle). Ne la mettez pas dans les yeux, le nez, la bouche ou le vagin.
- Bien que vous puissiez vous sentir mieux en début de traitement, FLAMAZINE doit être utilisée exactement conformément aux instructions.
- L'utilisation abusive ou inappropriée de FLAMAZINE peut favoriser la croissance de bactéries qui ne seront pas éliminées par FLAMAZINE (résistance), ce qui signifie que FLAMAZINE pourrait ne pas fonctionner pour vous lors d'une utilisation ultérieure.
- Ne partagez jamais vos médicaments avec qui que ce soit. Chaque pot ou tube de FLAMAZINE ne doit être utilisé que par une seule personne.

Dose habituelle :

Brûlures : Nettoyez la plaie. Appliquez une couche de 3 à 5 mm de crème sur la surface brûlée à l'aide d'un gant stérile (sans germe) et/ou d'une spatule stérile. Appliquez à nouveau la crème lorsqu'il n'y en a plus ou si elle est essuyée accidentellement. Appliquez à nouveau la crème au moins toutes les 24 heures ou plus fréquemment si les liquides dans la plaie sont abondants.

Brûlures aux mains et blessures aux doigts : Nettoyez la plaie. Appliquez une couche de 3 à 5 mm de crème sur la surface brûlée à l'aide d'un gant stérile (sans germe) et/ou d'une spatule stérile. Enfermez la main dans un gant ou sac en plastique transparent que l'on ferme au poignet. Bougez la main et les doigts aussi régulièrement que possible. Renouvelez le pansement aux trois jours ou plus fréquemment si les liquides dans la plaie sont abondants.

Ulcères de jambe : Remplissez la cavité de l'ulcère avec la crème en couche d'au moins 3 à 5 mm. Appliquez la crème uniquement sur la région de la plaie en évitant les régions saines. Recouvrez d'une compresse hydrophile ou d'un pansement de gaze. Recouvrez la compresse/le pansement d'un bandage compressif selon les instructions de votre médecin. Renouvelez le pansement tous les 2 ou 3 jours. Le nettoyage et le retrait de tissus morts doit être effectué avant chaque nouvelle application de FLAMAZINE. N'appliquez pas FLAMAZINE sur des ulcères de jambe si les liquides dans la plaie sont abondants.

Surdosage :

Un surdosage de sulfadiazine par voie orale peut donner lieu à une diarrhée ou des nausées.

En cas de surdosage de FLAMAZINE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptôme.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié d'utiliser FLAMAZINE, appliquez la dose aussitôt que vous vous en rendez compte. S'il est presque le temps d'appliquer votre dose suivante, attendez et appliquez la dose suivante prévue et puis reprenez votre horaire habituel pour la prochaine application. N'appliquez pas une dose supplémentaire de FLAMAZINE pour compenser les doses oubliées.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à FLAMAZINE?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez FLAMAZINE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires fréquents sont des réactions locales telles que des brûlures, des démangeaisons et des éruptions cutanées (par exemple, eczéma ou dermatite de contact).

On a signalé des cas de leucopénie (nombre réduit de globules blancs) chez des patients brûlés traités par FLAMAZINE. Cela se produit souvent dans les 48 à 72 heures après le début du traitement. Votre médecin pourrait ordonner des analyses sanguines pour surveiller les concentrations de vos globules blancs pendant que vous prenez FLAMAZINE.

Après une administration sur des brûlures de grande surface et/ou une application prolongée, l'absorption systémique d'argent peut causer une argyrie clinique (décoloration gris-bleuté de la peau).

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE			
Éruptions cutanées potentiellement mortelle (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) : taches rougeâtres sur le tronc semblables à des cibles ou de plaques circulaires souvent avec une cloque au centre, ulcères dans la bouche, la gorge, le nez, ou sur les organes génitaux, conjonctivite (yeux rouges et gonflés) et symptômes pseudo-grippaux. L'éruption peut évoluer vers des cloques généralisées ou une desquamation de la peau.			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionnés dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effetsindesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;
ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

FLAMAZINE doit être conservée entre 8°C et 25°C dans le contenant original à l'abri de la lumière. Afin d'assurer la stérilité, les pots de 500g devraient être jetés 24 heures après l'ouverture et les tubes, 7 jours après l'ouverture.

Pour en savoir davantage au sujet de FLAMAZINE :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>); le site Web du fabricant www.smith-nephew.com, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-463-7439.

Le présent dépliant a été rédigé par Smith & Nephew Inc.

Dernière révision : 2022, NOV. 02