

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SİLVERDİN % 1+%5 krem

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

1 g krem içeriği;

Etkin madde:

Gümüş sülfadiazin.....10 mg

Lidokain.....50 mg

Yardımcı madde(ler):

Setil alkol.....40 mg

Propilen glikol.....70 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Beyaz, kokusuz, yumuşak kıvamlı, su ile karışabilen homojen görünüşlü krem.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Gümüş sülfadiazine duyarlı gram-pozitif ve gram negatif mikroorganizmalarla enfekte olan yanıkların profilaksi ve tedavisinde,
- Bacak ülserleri ve bası yaralarında enfeksiyonun kısa süreli tedavisinde yardımcı olarak,
- Deri nakli yapılan yerlerde ve geniş ölçülü yıpranmaların enfeksiyon profilaksisinde yardımcı olarak,
- Parmağın etli kısmı, tırnak kaybı ve/veya distal falanksın parsiyel kaybının olduğu parmak ucu yaralanmalarında koruyucu olarak
- Ciltteki bakteriyel enfeksiyonların ve dermal ülserlerin profilaksi ve tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Topikal uygulama içindir. Oküler uygulanmamalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Bir seferde uygulanan lidokain dozu 250 mg'ı aşmamalıdır. Bu miktar 5 gram SİLVERDİN'e karşılık gelir. Günlük 17-20 g SİLVERDİN (850-1000 mg lidokaine eşdeğer) dozu aşılmamalıdır.

Çok geniş yüzeye, çok sık uygulama ile hipersensitivite ortaya çıkabileceğinden bu şekilde kullanılması önerilmez.

Uygulama Şekli:**Yanıklarda:**

Yara ve yanık olan bölge uygun hijyenik kurallara göre temizlendikten sonra 3-5 mm kalınlığında bir tabaka halinde SİLVERDİN uygulanmalıdır.

Steril eldiven ve/veya steril spatülle uygulanması önerilir. Gerekli olduğunda hasta hareketi nedeniyle kremin uzaklaştırıldığı bölgelere tekrar uygulama yapılmalıdır.

Yanıklarda SİLVERDİN günde en az bir kez uygulanmalıdır. Eksüda volümünün fazla olduğu durumlarda daha sık uygulanabilir.

El yanıklarında:

SİLVERDİN yanık olan bölgeye uygulandıktan sonra tüm el şeffaf plastik bir torba veya eldiven içerisine konup bilek kısmından kapatılabilir.

Hasta el ve parmaklarını hareket ettirme konusunda teşvik edilmelidir. Torbada aşırı miktarda eksüda toplandığında pansuman değiştirilmelidir.

Bacak ülserleri/Bası yaraları:

Ülser boşluğu en az 3-5 mm kalınlığında bir tabaka halinde SİLVERDİN ile doldurulmalıdır. SİLVERDİN'in normal deriyle uzun süreli teması maserasyona neden olabileceğinden, ülser olmayan alanlara kremin bulaşmamasına dikkat etmek gerekmektedir.

SİLVERDİN'den sonra absorban ped veya gazlı bez pansumanı uygulanmalıdır. Ek olarak ülser yarasının gerektirdiği durumlarda baskı pansumanı uygulanabilir.

Normal şartlar altında pansumanın her gün değiştirilmesi gerekir ancak eksüdanın daha az olduğu yaralarda daha seyrek pansuman değişimini (48 saatte bir) uygun olabilir. SİLVERDİN uygulanmadan önce uygulama yeri temizlenmeli ve yabancı cisimler uzaklaştırılmalıdır.

Eksüdanın çok fazla olduğu bacak ve bası ülserlerinde SİLVERDİN kullanımı önerilmemektedir.

Parmak ucu yaralanmaları:

Yaranın kanaması durdurulduktan sonra 3-5 mm kalınlığında bir tabaka halinde SİLVERDİN uygulanmalıdır. Olağan pansuman kullanılabilir. Alternatif olarak plastik veya steril olmayan cerrahi eldivenin parmak kısmı kullanılarak su geçirmez bantla sabitlenebilir. Pansuman 2-3 günde bir değiştirilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Şiddetli böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Gümüş sülfadiazin karaciğer ve böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda birikim yapabilir.

Lidokain karaciğerde metabolize olduğundan, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda lidokainin yarı ömrü uzayabilir. Hepatite neden olabileceğinden karaciğer yetmezliği meydana gelmesi halinde tedaviye ara verilmelidir. Şiddetli karaciğer yetmezliğinde ilacın daha küçük alanlara uygulanması düşünülebilir.

Renal eliminasyonda azalma ile birlikte böbrek yetmezliği görülmesi halinde tedaviye ara verilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

Prematürelde ve iki aylıktan küçük bebeklerde kullanılmamalıdır. Çocuklara uygulanacak doz daha düşük olmalı; çocuğun yaşı, kilosu ve fiziksel durumuna uygun olmalıdır.

Geniş ve zarar görmüş yüzeylere uygulanırken, SİLVERDİN'in sistemik absorpsiyonunun artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Bu popülasyona özel bir kullanım şekli yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Gümüş sülfadiazin, lidokain, amid tipi anestetikler veya ilacın bileşimindeki diğer maddelere karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda,
- Sülfonamidlerin kernikterus ihtimalini artırdığı bilindiğinden, hamileliğin son döneminde,
- Prematürelde ve iki aylıktan küçük bebeklerde kullanımı kontrendikedir.
- Metenamin ve sülfonamidlerin beraber kullanımı kristal üre oluşumu sebebiyle kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uzun süreli anti-infektif kullanımı, uygulanan anti-infektife dirençli organizmalara bağlı süperenfeksiyon gelişimine neden olabilir. Yara kabuğu içinde veya altında mantar üremesi görülebilir. Ancak klinik veriler mantar süper enfeksiyon olasılığının çok düşük olduğunu göstermektedir.

Solunum yetmezliği, şiddetli böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda SİLVERDİN dikkatli kullanılmalıdır. Karaciğer veya böbrek yetmezliği sonucu ilaç eliminasyonunun azaldığı durumlarda, birikim gerçekleşebilir; hedeflenen terapötik yarar göz önünde bulundurularak SİLVERDİN tedavisinin devam ettirilip ettirilmeyeceğine karar verilmelidir.

Gümüş sülfadiazinin emilimi uygulanan yüzeyin genişliğine ve doku hasarına göre değişir. Çok az sayıda raporlanmış olmasına rağmen sülfonamidlerle ilişkili advers reaksiyonlar gelişebilir. Sülfonamidlerle ilişkilendirilen reaksiyonların bazıları şunlardır: agranülositoz, aplastik anemi, trombositopeni, lökopeni ve hemolitik anemi dahil kan dzensizlikleri; Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve ekfoliyatif dermatit gibi hayatı tehdit edici kütanoz reaksiyonlar dahil dermatolojik ve alerjik reaksiyonlar; gastrointestinal reaksiyonlar; hepatit ve hepatoselüler nekroz; merkezi sinir sistemi reaksiyonları ve toksik nefroz.

Gümüş sülfadiazin ve diğer sülfonamidler arasında çapraz duyarlılık potansiyeli vardır. Tedaviden dolayı alerjik reaksiyonlar görülmesi halinde alerjik reaksiyonun potansiyel tehlikeleri göz önünde bulundurularak tedavinin devam ettirilip ettirilmeyeceğine karar verilmelidir.

Gümüş sülfadiazin, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği bulunan hastalarda hemolize neden olabileceğinden zararlı olabilir. Bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

SİLVERDİN ile birlikte topikal proteolitik enzimlerin beraber kullanımının düşünüldüğü durumlarda içeriğindeki gümüşün bu gibi enzimleri inaktive edebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

SİLVERDİN kullanımı yara kabuğu atılımını geciktirebilir ve yanık yaralarının görünümünü değiştirebilir.

Vücudun geniş yüzeyini kaplayan yanık yaralarının tedavisinde serum sülf konantrasyonları erişkin terapötik seviyelerine (%8 – 12 mg) ulaşabilir. Bu nedenle bu gibi hastalarda serum sülf konantrasyonlarının takibi önerilir. Böbrek fonksiyonu yakından takip edilmeli ve idrarda sülf kristali varlığı kontrol edilmelidir. Propilen glikol emiliminin serum osmolalitesini ve laboratuvar test sonuçlarını etkilediği rapor edilmiştir.

Sepsis ve ilacın uygulandığı mukozanın ciddi olarak hasar görmesi durumunda, ani sistemik emilim riski olabileceğinden, SİLVERDİN uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Yüksek plazma düzeyleri ve ciddi yan etkileri önlemek amacıyla yeterli etkinin sağlandığı, mümkün olan düşük dozlar kullanılmalıdır. Tekrarlanan dozlarda ilacın veya metabolitlerinin birikmesi nedeniyle kan düzeylerinde artış görülebilir. Yüksek kan düzeylerine gösterilen tolerans hastanın durumuna göre değişir. Yaşlılarda, çocuklarda ve akut hastalarda hastanın yaşı ve fiziksel durumuyla ilişkili olarak azaltılmış doz verilmelidir.

SİLVERDİN bilinen ilaç alerjisi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Para-aminobenzoik asit türevlerine (prokain, tetrakain, benzokain gibi) alerjisi olan hastalarda lidokaine karşı çapraz duyarlılık görülmemiştir. Özellikle geniş deri yüzeylerine ve bilhassa da oklüzyon altında uygulandığında kalp ritm bozuklukları, nefes alma zorluğu, koma ve hatta ölüme yol açabilmektedir.

1 gramlık SİLVERDİN'in içerisinde 40 mg setil alkol bulunur. Setil alkol, lokal deri reaksiyonlarına (örneğin, kontak dermatite) neden olabilir.

1 gramlık SİLVERDİN'in içerisinde 70 mg propilen glikol bulunur. Propilen glikol, deride tahrişe (irritasyona) neden olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

SİLVERDİN içindeki gümüş enzimatik ölü doku atıcı ajanları inaktive edebileceğinden, birlikte kullanımı uygun olmayabilir.

Geniş yüzeylere uygulandığında, serum sülfadiazin terapötik düzeylere ulaşabilir ve özellikle oral hipoglisemik ilaçlar ve fenitoin ile etkileşebilir. Birlikte kullanıldıklarında hipoglisemik ilacın ve fenitoinin kan düzeylerinin izlenmesi önerilir.

Amonyak ve sonrasında formaldehide dönüşen üriner sistem antibakteriyel ajanı metenamin, sülfonamidler ile asidik ürede çözünmeyen çökelti oluşumuna sebep olabilir. Metenamine ve sülfonamidlerin beraber kullanımı kristal üre oluşumu riskini arttırması sebebiyle kontrendikedir.

Papain ve gümüş sülfadiazin gibi gümüş tuzu içeren formülasyonların beraber kullanılması papainin enzimatik debridman etkisini inaktive edebilir. Papain aracılı kimyasal debridmanın etkinliğinin azalmasıyla sonuçlanır.

Lidokainin lokal uygulanmasıyla ilgili olarak, literatürlerde herhangi bir ilaçla etkileşim bildirilmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Doğum kontrolü üzerine etkileri ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Tüm sülfonamidler kernikterus riskini arttırdığından, SİLVERDİN hamileliğin son döneminde kullanılmamalıdır.

SİLVERDİN'deki konsantrasyonun üç ila on katı düzeyde gümüş sülfadiazinin tavşanlara uygulandığı bir üreme çalışmasında gümüş sülfadiazine bağlı fetüs üzerinde zararlı etkiye dair belirtiye rastlanmamıştır. Ancak, hamileler üzerinde bu tip çalışmalar olmadığından ve hayvanlar üzerinde yapılan üreme çalışmaları insan üzerinde aynı sonuçları vermediğinden, hamilelerde ancak çok gerekli olduğunda kullanılmalıdır. Gebeliğin sonlarına doğru kullanılması sakıncalıdır.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Hamilelerde ancak çok gerekli olduğunda kullanılmalıdır. Gebeliğin son döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

SİLVERDİN'in anne sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Sistemik sülfadiazinin serumda bulunan konsantrasyonlarının %15-35'i süte geçebilmektedir. Sülfonamidlerin süte geçtiği bilindiğinden ve tüm sülfonamidler kernikterus riskini arttırdığından emziren annelerde kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Lidokainin sıçan ve tavşanlarda yapılan deneylerde fetusa herhangi bir zararı olmadığı tespit edilmiş olmasına rağmen kadınlarda fetus üzerine etkisi bilinmediğinden özellikle gebeliğin erken dönemlerinde dikkatli olunmalıdır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yetisi üzerine olumsuz bir etki bildirilmemiştir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Topikal olarak kullanılan gümüş sülfadiazin absorpsiyonu tedavi edilecek yüzeyin büyüklüğüne ve meydana gelmiş doku hasarının şiddetine bağlıdır. Geniş alanlara uygulandığında bazı sistemik yan etkiler görülebilir.

Her bir sistem organ sınıfı içinde advers etkiler, aşağıdaki tanımlamalara uygun olarak sınıflandırılmıştır:

Çok yaygın (> 1/10)

Yaygın (>1/100 ila <1/10)

Yaygın olmayan (>1/1.000 ila <1/100)

Seyrek (>1/10.000 ila <1/1.000)

Çok seyrek (<1/10.000)

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Gümüş sülfadiazin kullanımında görülen advers etkiler şunlardır:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Agranülositoz, aplastik anemi, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği anemisi, hemolitik anemi, gümüş zehirlenmesi (arjiroz), trombositopeni, lökopeni (simetidin ile beraber kullanımı lökopeni insidansı ile ilişkilendirilmiştir.)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Hipersensitivite reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Serum hiperosmolarite, su ve elektrolit dengesizliği

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Ateş nöbetleri

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Oral mukozada gümüş birikimi, psödomembranöz enterokolit, toksik megakolon

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Hepatik nekroz, hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Prurit, egzama ve kontakt dermatit dahil uygulama bölgesinde döküntü

Seyrek: Yanma hissi, deride renk değişikliği, eritema multiforme, deri nekrozu,

Bilinmiyor: Yaraların düzgün iyileşmemesi, arjiri, hiperpigmentasyon, eritroderm, ekfoliatif dermatit, mantar enfeksiyonu, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: İnterstisyel nefrit

Çok seyrek: Böbrek yetmezliği

Bilinmiyor: Kristalüre, nefrotoksisite

Lidokain kullanımında görülen advers etkiler şunlardır:

Lidokainin yan etkileri diğer amid tipi lokal anestetiklerin yan etkilerine benzerdir. Bu yan etkiler genellikle doza bağlıdır ve yüksek dozda uygulama veya hızlı absorpsiyon nedeniyle yüksek plazma konsantrasyonlarının ortaya çıkması sonucu meydana gelebilir. Ciddi yan etkiler genellikle sistemiktir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Alerjik reaksiyonlar (genellikle parenteral tedavi sonrası görülür). Uzun dönem topikal kullanım sonrası hipersensitivite oluşabilir.

Bilinmiyor: Tolerans azalmasına bağlı reaksiyonlar

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Sinirlilik, baş dönmesi, tremor, konvülsiyonlar

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Görme bozuklukları

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Ciltte iritasyon, kızarıklık, kaşıntı veya döküntü.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye

Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Gümüş sülfadiazinin topikal uygulaması ile doz aşımı beklenmez.

Lidokain'in topikal kullanımında aşırı doz mümkün olmamakta birlikte ortaya çıkması halinde nefes yolunu açık bulundurmaya gerek vardır. Konvülsiyonlara karşı antikonvülsif ajanlar kullanılabilir. Bir tüp ilacın kazara yutulması halinde, oral biyoyararlanım düşüktür ancak hipotansiyon ve kalp bloğu görülebilir. Bu durumda uygun resüsitasyon önlemleri uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Topikal kullanılan sülfonamid kombinasyonları

ATC kodu: D06BA51

Etki Mekanizması

Gümüş sülfadiazin geniş bir anti-bakteriyel aktiviteye sahiptir. Gram-negatif ve gram-pozitif birçok bakteriye bakterisidal olmasının yanı sıra mantarlara karşı da etkilidir. *In vitro* testlerden elde edilen sonuçlar aşağıda verilmektedir.

Gümüş sülfadiazinin diğer antimikrobiyel ajanlara dirençli bakterileri inhibe ettiği ve bileşenin sülfadiazine göre üstünlüğü ile ilgili yeterli veri bulunmaktadır.

Radyoaktif mikronize gümüş sülfadiazin, elektron mikroskopu ve biyokimyasal tekniklerin kullanıldığı çalışmalar gümüş sülfadiazinin etki mekanizmasının gümüş nitrat ve sodyum sülfadiazinden farklı olduğunu göstermiştir. Gümüş sülfadiazin bakterisidal etkisini gerçekleştirmek için yalnızca hücre zarı ve hücre duvarında etki göstermektedir.

Gümüş sülfadiazin kremiyle yapılan *in vitro* testlerin sonuçları

Sınıf/Tür	Gümüş sülfadiazin konsantrasyonu	
	Duyarlı suşlar/50 mcg/mL	Test edilen toplam suş/100 mcg/mL
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	130/130	130/130
<i>Xanthomonas (Pseudomonas) maltophilia</i>	7/7	7/7
<i>Enterobacter</i> türleri	48/50	50/50
<i>Enterobacter cloacae</i>	24/24	24/24
<i>Klebsiella</i> türleri	53/54	54/54
<i>Escherichia coli</i>	63/63	63/63
<i>Serratia</i> türleri	27/28	28/28
<i>Proteus mirabilis</i>	53/53	53/53
<i>Morganella morganii</i>	10/10	10/10

<i>Providencia rettgeri</i>	2/2	2/2
<i>Providencia</i> türleri	1/1	1/1
<i>Proteus vulgaris</i>	2/2	2/2
<i>Citrobacter</i> türleri	10/10	10/10
<i>Acinobacter calcoaceticus</i>	10/11	11/11
<i>Staphylococcus aureus</i>	100/101	100/101
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	51/51	51/51
β -Hemolitik <i>Streptococcus</i>	4/4	4/4
<i>Enterococcus</i> türleri	52/53	53/53
<i>Corynebacterium-diphtheriae</i>	2/2	2/2
<i>Clostridium perfringens</i>	0/2	0/2
<i>Candida albicans</i>	43/50	50/50

Gümüş sülfadiazin karbonik anhidraz inhibitörü değildir ve bu tür ajanların kontrendike olduğu durumlarda kullanımı uygun olabilir.

SİLVERDİN krem topikal anestetik bir madde olan lidokain ihtiva eder. Lidokain uyarımın başlaması ve iletilmesi için gereken iyon akışını inhibe ederek sinir hücresi membranını stabilize eder ve lokal anestezi oluşumunu sağlar. Etkinin başlaması 3-5 dk içinde olur.

Lidokainin yüksek plazma düzeylerine ulaşması kalp debisi, total periferik direnç ve ortalama kan basıncında değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler, lokal anestetik ilacın kardiyovasküler sistemin çeşitli bileşenleri üzerine doğrudan depresan etkili olarak otonomik sinir liflerinin bloke edilmesine bağlı olabilir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Gümüş sülfadiazin:

Emilim:

Geniş yüzeylere ve/veya uzun süreli uygulanmasında gümüşün sistemik absorpsiyonu sonucu klinik arjiri oluştuğuna dair bulgular mevcuttur.

Sülfadiazin yaraya kolaylıkla difüze olur ve dolaşıma girer.

Geçiş miktarı büyük ölçüde yaranın durumuna ve uygulanan doza bağlıdır.

Gümüş sistemik olarak emilmese de, sülfadiazin özellikle geniş bir alana uygulandıysa ve/veya uzun süre kullanıldıysa kana geçebilir. Radyoaktif gümüş sülfadiazin ile yapılan çalışmalar, gümüşün topikal uygulamalarda emilmediğini göstermiştir.

Dağılım:

Emilimi gerçekleşen herhangi bir gümüş miktarı özellikle karaciğerde olmak üzere vücutta uzun süreler kalabilir.

Serum sülfonamid seviyesi yanmış alanın genişliğiyle ve uygulanan kremin miktarı ile doğru orantılıdır. Vücudun geniş alanlarında uzun süreli yara tedavisinde, pediyatrik serum sülfonamid seviyesi erişkin serum sülfonamid seviyesine ulaşabilir (8-12 miligram/desilitre). Gümüş sülfadiazin alan ağır yanık olmuş hastaların serumunda, topikal uygulamayı takip eden 24 saat içinde 9,1 mg/dl'ye varan sülfadiazin konsantrasyonları bildirilmiştir.

Biyotransformasyon:

Sülfadiazin karaciğerde asetillenir ve okside olur. Sülfadiazin kanda %40 varan oranda asetil türevi olarak bulunur.

Eliminasyon:

Sülfadiazin böbreklerden %60 oranında değişmeden idrarla atılır.

İlacın yarılanma ömrü 10 saat olup anürik hastalarda 22 saate kadar uzayabilir.

Doğrusallık/ Doğrusal Olmayan Durum:

Geçerli değildir.

Lidokain:

Emilim:

Lidokain topikal uygulamayı takiben mukoz membranlardan emilebilir. Emilim hızı ve miktarı; uygulama bölgesi, süresi, konsantrasyon ve toplam dozaja bağlıdır. Lidokain, aynı zamanda gastrointestinal kanaldan da iyi emilir, ancak bir miktar değişmemiş ilaç karaciğerde biyotransformasyon nedeniyle dolaşımda tespit edilmiştir.

Dağılım:

Lidokain'in plazma proteinlerine bağlanması, ilaç konsantrasyonu ile ilişkilidir ve bağlı fraksiyon artan ilaç konsantrasyonu ile düşer. 1-4 mcg/ml serbest baz konsantrasyonunda, %60-80 oranında lidokain proteinlere bağlı bulunur. Bağlanma aynı zamanda alfa-1-asit-glikoprotein plazma konsantrasyonuna bağlıdır. Lidokain, kan-beyin ve plasental bariyerleri büyük ihtimalle pasif difüzyon ile geçer.

Biyotransformasyon:

Lidokain, karaciğerden hızla biyotransformasyona uğrar ve metabolitleri ile değişmemiş ilaç böbrekler yolu ile atılır. Yaklaşık % 90'ı çeşitli metabolitleri şeklinde karaciğerde metabolize olur.

Eliminasyon:

Lidokainin yaklaşık %10'u böbrekler yoluyla değişmeden atılır. İdrarda rastlanan başlıca metaboliti 4-hidroksi-2,6-dimetilanilin bir konjugatıdır. Lidokain metabolizmasına ilişkin çalışmalarda, intravenöz bolus lidokain enjeksiyonunu takiben lidokainin eliminasyon yarı ömrü 1,5-2 saat olarak gösterilmiştir.

Doğrusallık / Doğrusal Olmayan Durum:

Geçerli değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek / karaciğer yetmezliği:

Lidokain karaciğerden hızlı bir şekilde metabolize olduğundan, karaciğer fonksiyonlarının etkilenmesi durumunda lidokainin kinetiği değişebilir.

Böbrek yetmezliği lidokain kinetiğini etkilemez ancak metabolitlerin vücutta birikimini artırabilir.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

SİLVERDİN'deki konsantrasyonun üç ila on katı düzeyde gümüş sülfadiazinin uygulandığı, sıçanlarda 24 aylık ve farelerde 18 aylık uzun dönem dermal toksisite çalışmalarında karsinojenite belirtisi bulunmamıştır.

Lidokainin mutajenik ve kanserojenik potansiyelini ve fertilité üzerine etkilerini değerlendirmek için yeterli çalışma yapılmamıştır.

Lidokain'in mutajenik potansiyeli Ames Salmonella/mammalian mikrozom testiyle, insan lenfositindeki yapısal kromozom sapmasının *in vitro* analiziyle ve *in vivo* fare mikronükleus analizi ile test edilmiştir. Bu testlerde herhangi bir mutajenik etki belirtisi görülmemiştir. 2,6-ksilidinin ve lidokain metabolitinin mutajenisitesi karma sonuçlu farklı testlerle çalışılmıştır. Sadece metabolik aktivasyon şartlarındaki Ames testinde bileşik zayıf mutajenik bulunmuştur. İlave olarak, aktivasyonlu veya aktivasyonsuz timidin kinaz yerinde indüklenmiş kromozom sapmasında ve solüsyon konsantrasyonunun 1,2 mg/ml olduğu kardeş kromatografik değişimlerde, 2,6-ksilidinin mutajenik olduğu gözlenmiştir. *In vivo* denemelerinde genotoksisite kanıtı bulunmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Setil alkol

Gliserol monostearat

Parafin likit

Propilen glikol

Polisorbat 60

Polisorbat 80

Susuz sitrik asit

Sodyum sitrat dihidrat

Saf su

6.2 Geçimsizlikler

SİLVERDİN'in herhangi bir ilaç ya da madde ile bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan koruyunuz.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Gövdesi %92 LDPE, %8 LLDPE; kafası %100 LDPE olan ve kapağı %100 PP olan ağız kısmı folyolu 50 g'lık tüp.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

DEVA HOLDİNG A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No:1 34303 Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92

Fax: 0212 697 00 24

E-mail: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

255 / 77

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.12.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ