

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pliaglis 70 mg/g + 70 mg/g Crema

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 grammo di crema contiene 70 mg di lidocaina e 70 mg di tetracaina.

Eccipienti con effetti noti:

metil paraidrossibenzoato (E218) 0.5 mg/g

propil paraidrossibenzoato (E216) 0.1 mg/g

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Crema

Crema viscosa bianca o biancastra.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Pliaglis è indicato nell'adulto per esplicare un effetto anestetico locale a livello del derma sulla cute intatta prima di procedure dermatologiche.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Uso nell'adulto e nell'anziano:

Per procedure dermatologiche come terapia con laser pulsed-dye, rimozione di peluria laser assistita, resurfacing del viso con laser non ablativo, iniezioni dermiche di filler e accesso vascolare, Pliaglis deve essere applicato su pelle intatta ad uno spessore di circa 1 mm per 30 minuti (circa 1.3 g di crema per 10 cm²). Al termine del tempo specificato, la maschera a strappo deve essere rimossa dalla pelle prima di iniziare la procedura.

Per procedure dermatologiche come rimozione di tatuaggi laser assistita e ablazione laser di vene varicose sulle gambe, Pliaglis deve essere applicato su pelle intatta ad uno spessore di circa 1 mm per 60 minuti (circa 1,3 g di crema per 10 cm²). Al termine del tempo specificato, la maschera a strappo deve essere rimossa dalla pelle prima di iniziare la procedura.

Area di superficie del sito di trattamento (cm ²)	Quantità approssimativa di Pliaglis dispensata (g)	
10	1.3	2 unità polpastrello (<i>fingertip</i>)
50	6.5	Metà del contenuto di un tubo da 15g
100	13	L'intero contenuto di un tubo da 15g
200	26	L'intero contenuto di un tubo da 30g
400	52	L'intero contenuto di due tubi da 30g

L'area di superficie massima non deve eccedere i 400 cm².

Alterata funzionalità epatica, renale e cardiaca

Pliaglis deve essere usato con cautela in pazienti con alterata funzionalità epatica, renale e cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Pliaglis nei bambini e negli adolescenti di età fino a 18 anni non sono ancora state stabilite. Pertanto, l'uso di Pliaglis nei bambini e negli adolescenti non è attualmente raccomandato.

Modo di somministrazione

Pliaglis è da considerarsi per uso in singolo paziente.

Solo per uso cutaneo.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Per procedure sul viso, Pliaglis deve essere applicato da operatori sanitari. Per procedure su tutte le altre parti del corpo, Pliaglis deve essere applicato da operatori sanitari o dagli stessi pazienti adeguatamente istruiti sulle idonee tecniche di applicazione.

Si raccomanda ai pazienti ed agli operatori sanitari di evitare di toccare la crema o la cute coperta con la crema in modo da prevenire dermatiti da contatto.

Pliaglis non deve mai essere applicato con le dita.

Pliaglis deve essere applicato solo mediante uno strumento a superficie piatta come una spatola o un abbassalingua.

Le mani devono essere lavate immediatamente dopo la rimozione ed eliminazione della maschera a strappo.

Per ulteriori informazioni sulla manipolazione e l'eliminazione del prodotto medicinale, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla lidocaina, tetracaina, ad altri anestetici esteri o amidi, all'acido para-aminobenzoico (un noto derivato dal metabolismo della tetracaina), al metil paraidrossibenzoato (E218), al propil paraidrossibenzoato (E216) o ad uno qualsiasi degli altri eccipienti.

Pliaglis non deve essere utilizzato su membrane mucose o su pelle danneggiata o irritata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Evitare il contatto con gli occhi. Lesioni corneali severe si sono osservate nei test di prodotti simili condotti sugli animali. Pliaglis deve essere utilizzato con cautela in prossimità degli occhi. Se Pliaglis entra in contatto con l'occhio, risciacquare immediatamente con acqua o soluzione di cloruro di sodio e proteggere fino al ripristino della sensibilità.

Qualsiasi residuo della maschera a strappo di Pliaglis seguente alla rimozione della stessa, deve essere accuratamente rimosso con un batuffolo.

L'area trattata non deve essere occlusa prima di aver rimosso Pliaglis dalla pelle.

Pliaglis non deve essere applicato per un tempo più lungo rispetto a quanto specificato nel paragrafo .

Si possono verificare rare reazioni allergiche o anafilattoidi associate alla lidocaina, alla tetracaina o ad altri ingredienti di Pliaglis. La tetracaina può essere associata a questo tipo di reazioni con maggiore frequenza rispetto alla lidocaina. Vedere paragrafo 4.5.

L'uso di numerosi anestetici locali, tra cui la tetracaina, ha mostrato reazioni di metaemoglobinemia. Il rischio di metaemoglobinemia è maggiore in pazienti con metaemoglobinemia congenita o idiopatica.

Non si sono verificati casi di metaemoglobinemia negli studi clinici condotti su Pliaglis. Tuttavia si deve fare attenzione per accertarsi che i dosaggi, le aree di applicazione e la durata dell'applicazione siano in accordo con quelle raccomandate per la popolazione considerata.

La lidocaina ha mostrato di possedere azione inibente sulla crescita virale e batterica. L'effetto della crema a base di lidocaina e tetracaina sulle iniezioni intradermiche di vaccini vivi non è stato determinato. Pertanto, non è raccomandato l'uso della crema prima dell'iniezione di vaccini vivi.

Pliaglis deve essere usato con cautela in pazienti con alterata funzionalità epatica, renale o cardiaca ed in soggetti con aumentata sensibilità agli effetti della lidocaina e della tetracaina sull'apparato circolatorio sistemico, come ad esempio malattie in stadio acuto o in pazienti debilitati.

I pazienti devono accertarsi di evitare traumatismi involontari della pelle (attraverso graffi, strofinamenti o esposizione a temperature estreme) mentre sono sotto gli effetti anestetici locali di Pliaglis.

Pliaglis contiene metil paraidrossibenzoato (E218) e propil paraidrossibenzoato (E216) che possono essere causa di reazioni allergiche (anche ritardate).

4.2 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nessuno studio di interazioni è stato condotto.

Il rischio di tossicità sistemica aggiuntiva deve essere considerato quando Pliaglis viene applicato in pazienti in trattamento con prodotti medicinali antiaritmici di Classe I (come quinidina, disopiramide, tocainide e mexiletina) e prodotti medicinali antiaritmici di Classe III (p.e. amiodarone) o altri prodotti contenenti agenti anestetici locali. Interazioni successive all'uso appropriato di Pliaglis sono improbabili considerata la bassa concentrazione di lidocaina e tetracaina riscontrabile nel plasma dopo l'applicazione topica di Pliaglis ai dosaggi raccomandati (vedere paragrafo 5.2).

I pazienti che assumono farmaci associati a metaemoglobinemia farmaco-indotta, come fonamidi, naftalene, nitrati e nitriti, nitrofurantoina, nitroglicerina, nitroprusside, pamachina e chinina hanno un rischio aumentato di sviluppare metaemoglobinemia.

Laddove Pliaglis sia utilizzato in concomitanza con altri prodotti contenenti lidocaina e/o tetracaina, si deve tenere in considerazione l'effetto cumulativo dei dosaggi di tutte le formulazioni.

4.3 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Pliaglis in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sull'animale non mostrano effetti dannosi diretti o indiretti della tetracaina a riguardo della tossicità riproduttiva. Gli studi sull'animale non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva della lidocaina (vedere paragrafo 5.3). Usare con cautela laddove utilizzato su donne in gravidanza.

Allattamento

La lidocaina e la tetracaina sono escrete nel latte materno, ma ai dosaggi di Pliaglis raccomandati, sono attesi effetti modesti sui neonati o gli infanti allattati al seno.

Pertanto, Pliaglis può essere usato durante l'allattamento purchè Pliaglis non venga applicato sulla mammella.

Fertilità

I dati sulla fertilità relativi all'uso di lidocaina e tetracaina nell'uomo non esistono.

In studi condotti sugli animali la lidocaina e la tetracaina hanno dimostrato di non alterare la fertilità.

4.4 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti di Pliaglis sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

Pliaglis non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.5 Effetti indesiderati

Durante gli studi clinici con Pliaglis reazioni cutanee localizzate al sito di applicazione sono state riscontrate molto comunemente; queste sono state tuttavia di entità moderata e transitoria. Gli effetti indesiderati qui di seguito elencati includono sia gli eventi avversi trattamento correlati che l'eritema, l'edema cutaneo e alterazioni del colore cutaneo valutati con scale di valutazione della reattività cutanea. Le reazioni avverse al sito di applicazione che si verificano in più del 10% dei pazienti sono state l'eritema e alterazioni del colore cutaneo. L'edema cutaneo è stato una reazione avversa comune. Tutte le altre reazioni avverse si sono verificate in meno dell'1% dei pazienti.

Le reazioni avverse, presentate nella tabella seguente, sono classificate tramite la Classificazione per sistemi e organi e sulla frequenza secondo MedDRA, utilizzando la convenzione seguente: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). La maggior parte delle reazioni avverse citate nella tabella seguente si sono verificate al sito di applicazione della crema.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni Avverse, includendo segni di tolleranza locale				
	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema nervoso				Parestesia	
Patologie dell'occhio				Edema della palpebra	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eritema Alterazioni del colore cutaneo	Edema cutaneo	Prurito Dolore cutaneo	Pallore Sensazione di bruciore cutaneo Gonfiore facciale Esfoliazione cutanea Irritazione cutanea	Orticaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Dolore		

Si possono verificare rare reazioni allergiche o reazioni anafilattoidi associate alla lidocaina e alla tetracaina o ad altri ingredienti di Pliaglis. Vedere paragrafo 4.4.

Reazioni avverse sistemiche in seguito all'utilizzo appropriato di Pliaglis sono poco probabili poichè è minima la dose di lidocaina e tetracaina assorbita (vedere paragrafo 5.2).

4.6 Sovradosaggio

Il sovradosaggio con Pliaglis è poco probabile ma i segni di tossicità sistemica potrebbero essere simili a quelli osservati dopo somministrazione di altri anestetici locali, come sintomatologia eccitatoria del SNC e, in casi gravi, depressione del SNC e depressione miocardica.

Se si verifica sovradosaggio, i pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione. Sintomi neurologici gravi (crisi, depressione del SNC) potrebbero iniziare a verificarsi ad una concentrazione plasmatica di lidocaina a partire da 1000 ng/mL. I livelli tossici di lidocaina (>5000ng/mL) causano tossicità del SNC, incluso il rischio di crisi. Segni di sovradosaggio richiedono un trattamento sintomatico come ventilazione assistita e utilizzo di farmaci spasmolitici. La dialisi ha valore trascurabile nel trattamento del sovradosaggio acuto di lidocaina e tetracaina. A causa del lento assorbimento sistemico, un paziente con sintomi di tossicità deve essere tenuto in osservazione per alcune ore in modo da poter verificare lo sviluppo della sintomatologia.

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anestetici, locali; amidi

Codice ATC: N01BB52

Meccanismo d'azione

Pliaglis determina una anestesia dermica locale se applicato sulla pelle intatta attraverso il rilascio di lidocaina e tetracaina negli strati epidermico e dermico della pelle con accumulo di lidocaina e tetracaina nell'area dei recettori del dolore cutaneo e delle terminazioni nervose. Sia la lidocaina che la tetracaina bloccano i canali ionici per il sodio, condizione necessaria per l'invio e la conduzione dell'impulso, determinando quindi anestesia locale. Il grado di anestesia dipende dal tempo di applicazione.

Effetti farmacodinamici

In uno studio clinico di farmacodinamica (test con puntura di spillo, N=40) la durata media e mediana dell'anestesia sono risultate essere 9.4 e 11 ore rispettivamente, con una durata minima di 2 ore e una durata massima stimata di 13 ore.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di Pliaglis prima di diverse procedure dermatologiche sono state valutate in 12 studi clinici di Fase III, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, su un totale di 600 pazienti adulti.

Pliaglis e placebo sono stati applicati su 2 aree di trattamento comparabili per un tempo di 30 minuti prima di procedure dermatologiche inclusi l'iniezione di filler dermici, la rimozione di peluria laser-assistita, il resurfacing con laser non ablativo, la terapia con laser pulse-dye (2 studi con 20 minuti di applicazione) e per l'accesso vascolare. La crema è stata applicata per un tempo di 60 minuti per la rimozione di tatuaggi laser-assistita e per l'ablazione laser di vene varicose alle gambe. Il trattamento con Pliaglis rispetto a placebo ha prodotto in tutti gli studi (eccetto lo "studio 1" sull'accesso vascolare) una riduzione del dolore statisticamente significativa, tramite misurazione con una Scala Visuo Analogica (VAS) di 100 mm valutata dai pazienti.

Tabella 1: Riassunto degli studi clinici di Fase III condotti con Pliaglis

Procedure dermatologiche	Numero dei pazienti	VAS (mm) media con Pliaglis	VAS (mm) media con placebo	P-value (Pliaglis vs. placebo)
20 o 30 Minuti di Applicazione				
Terapia con laser Pulsed Dye (20', studio 1)	80	16	31	P<0.001
Terapia con laser Pulsed Dye (20', studio 2)	60	16	36	P<0.001
Rimozione di peluria laser assistita (30')	50	23	32	P=0.017
Resurfacing mediante laser non ablativo (30', studio 1)	54	21	38	P<0.0001
Resurfacing mediante laser non ablativo (30', studio 2)	40	31	55	P<0.001
Iniezioni dermiche di filler (30')	70	24	37	P<0.0001
Iniezioni di collagene (30')	52	23	40	P<0.001
Accesso vascolare (studio 1)	55	30	32	P=0.691
Accesso vascolare (studio 2)	55	16	30	P=0.004
Applicazione di 60 minuti				
Rimozione di tatuaggi laser assistita (studio 1)	30	43	66	P=0.001
Rimozione di tatuaggi laser assistita (studio 2)	63	39	59	P<0.0001
Ablazione di vene varicose laser assistita	60	27	43	P<0.001

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Pliaglis in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per anestesia locale (vedere paragrafo per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

L'esposizione sistemica delle due sostanze attive dipende dai dosaggi, dalla durata dell'applicazione, dallo spessore della pelle (variabile nei diversi distretti corporei) e dalla condizione della pelle.

Negli adulti, l'applicazione di 59g di Pliaglis su 400 cm² per 120 minuti determina un picco medio della concentrazione plasmatica di lidocaina di 139ng/mL con un picco massimo della concentrazione plasmatica di 220ng/ml. L'esposizione sistemica alla lidocaina, misurata da C_{max} e AUC₀₋₂₄ era proporzionale all'area di applicazione e aumentava con un tempo di applicazione fino a 60 minuti. La C_{max} era proporzionale all'area di superficie corporea coperta; con 2.5% di copertura (400 cm²) per 30 minuti si otteneva una concentrazione massima di lidocaina di circa 60ng/ml. I livelli plasmatici nell'adulto di tetracaina non erano misurabili (<0.9ng/ml).

Distribuzione:

In seguito a somministrazione intravenosa a volontari sani, il volume di distribuzione allo stato stazionario è circa da 0.8 a 1.3 l/kg. Circa il 75% della lidocaina si lega a proteine plasmatiche (principalmente glicoproteina alfa-1-acida). I volumi di distribuzione e il legame con le proteine non sono stati determinati per la tetracaina in seguito alla sua rapida idrolisi nel plasma.

Metabolismo ed eliminazione:

La lidocaina è principalmente eliminata dal metabolismo. La conversione a monoetilglicinexilidide (MEGX) e in seguito a glicinexilidide (GX) è mediata soprattutto da CYP1A2 e in misura minore da CYP3A4. MEGX è anche metabolizzato a 2,6-xilidina. La 2,6-xilidina è in seguito metabolizzata da CYP2A6 a 4-idrossi-2,6-xilidina che costituisce il principale metabolita nelle urine (80%) ed è escreto così coniugato. Il MEGX possiede una attività farmacologica simile alla lidocaina mentre il GX possiede attività farmacologica minore. La tetracaina subisce una rapida idrolisi dalle esterasi plasmatiche. I principali metaboliti della tetracaina sono l'acido para-aminobenzoico e il dietilaminoetanolo, entrambi possiedono un'attività non specificata.

La misura in cui la lidocaina e la tetracaina sono metabolizzate nella pelle non è nota. La lidocaina e i suoi metaboliti sono escreti dai reni. Più del 98% di un dosaggio assorbito di lidocaina può essere ritrovato nelle urine sotto forma di metaboliti o forme similari. Meno del 10% della lidocaina è escreta immodificata negli adulti e circa il 20% è escreta immodificata nei neonati. La clearance sistemica è circa 8 – 10 ml/min/kg.

L'emivita di eliminazione dal plasma della lidocaina dopo somministrazione intravenosa è di circa 1.8 ore. L'emivita di eliminazione dal plasma della lidocaina dopo 30 minuti di applicazione topica di 9g (200cm²) di Pliaglis è fino a 12.1 ore che indica un deposito di lidocaina nella pelle con successivo rilascio del farmaco nella circolazione sistemica. L'emivita e la clearance della tetracaina non sono state identificate nell'uomo, ma l'idrolisi nel plasma è rapida.

Anziano

Dopo l'applicazione di 31 g di Pliaglis su 400cm² per 60 minuti (n=12), i livelli di picco medio plasmatico di lidocaina sono stati di 48ng/mL in pazienti anziani (65 - 78 anni di età). Questi livelli sono simili o più bassi rispetto a quelli determinati in pazienti più giovani che hanno ricevuto quantità di Pliaglis simili.

Alterata funzionalità cardiaca, renale ed epatica

Nessuno studio di farmacocinetica specifico è stato condotto in pazienti con alterata funzionalità cardiaca, renale o epatica. L'emivita della lidocaina può essere maggiore in pazienti con disfunzione cardiaca o epatica. Non vi è un dato di emivita per la tetracaina a causa della sua rapida idrolisi nel plasma.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Tossicologia riproduttiva

Lidocaina: nessun effetto sulla fertilità maschile e femminile si è osservato nel ratto. In studi di sviluppo embrio/fetale condotti nel ratto e nel coniglio con dosi di farmaco durante l'organogenesi, non si sono osservati effetti teratogenici. Tuttavia, gli studi sull'animale sono incompleti in merito agli effetti sulla gravidanza, sul parto e sullo sviluppo postnatale.

Tetracaina: nessun effetto sulla fertilità si è osservato nel ratto. In studi di sviluppo embrio/fetale condotti nel ratto e nel coniglio con dosi di farmaco durante l'organogenesi, non si sono osservati effetti teratogenici. Nessun effetto si è osservato nella progenie di ratti trattati con una dose tossica durante la gravidanza avanzata e l'allattamento. Non essendoci dati sull'esposizione sistemica nel ratto, non può essere fatta una comparazione con l'esposizione nell'uomo.

Lidocaina e tetracaina: in studi di sviluppo embrio/fetale condotti con dosi di farmaco durante l'organogenesi, non si sono osservati effetti teratogenici.

Genotossicità e carcinogenicità

Gli studi sulla genotossicità della lidocaina e della tetracaina sono negativi. La carcinogenicità della lidocaina e della tetracaina non sono state studiate. Il metabolita della lidocaina 2,6-xilidina ha potenziale genotossico in vitro. In uno studio di carcinogenicità condotto sul ratto con esposizione alla 2,6-xilidina in utero e post-nascita e per tutta la durata del ciclo vitale, si sono osservati tumori nella cavità nasale, nel sottocutaneo e nel fegato. La rilevanza clinica di tumori osservati con l'uso di lidocaina nel breve termine, uso intermittente e uso topico non è nota. Tenendo in considerazione la breve durata del trattamento con Pliaglis, non sono attesi effetti carcinogenici.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Calcio idrogeno fosfato, anidro

Acqua purificata

Polyvinyl alcohol

Paraffina, bianca morbida

Sorbitano monopalmitato
Metil paraidrossibenzoato (E218)
Propil paraidrossibenzoato (E216)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Una volta tolto dal frigorifero, Pliaglis crema non deve essere refrigerato nuovamente. Deve essere conservato a temperatura inferiore ai 25°C e utilizzato entro 3 mesi. Si raccomanda di scrivere sulla confezione la data in cui il prodotto viene tolto dal frigorifero.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubo laminato con testa HDPE ed un tappo a vite di polipropilene.

I tubi contengono 15g o 30g.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GALDERMA ITALIA S.p.A.

Sede Legale: via dell'Annunciata 21 – MILANO

8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PLIAGLIS "70 mg/g + 70 mg/g crema", tubo 15 g - AIC n.041546019

PLIAGLIS "70 mg/g + 70 mg/g crema", tubo 30 g - AIC n.041546021

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Settembre 2012

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO