Sp. zn. sukls180228/2022

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pliaglis 70 mg/g + 70 mg/g krém

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ¨

Jeden gram krému obsahuje 70 mg lidokainu a 70 mg tetrakainu.

Pomocné látky se známým účinkem:
Jeden gram krému obsahuje 0,5 mg methylparabenu (E 218) a 0,1 mg propylparabenu (E 216).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Krém

Bílý až téměř bílý viskózní krém.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Pliaglis je indikován u dospělých k navození lokální kožní anestezie na neporušené kůži před dermatologickými zákroky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a starší pacienti:

U dermatologických procedur, jako je terapie pulzním laserem, laserové odstranění chloupků, neablativní laserový resurfacing obličeje, injekce dermálních výplní a cévní přístup, má být přípravek Pliaglis aplikován na neporušenou kůži v tloušťce přibližně 1 mm po dobu 30 minut (přibližně 1,3 g krému na 10 cm^2). Po uplynutí požadované doby je nutné před provedením zákroku slupku (vrstvu) z kůže odstranit.

U dermatologických procedur, jako je odstranění tetování laserem a laserová ablace žil dolních končetin, má být přípravek Pliaglis aplikován na neporušenou kůži v tloušťce přibližně 1 mm po dobu 60 minut (přibližně 1,3 g krému na 10 cm^2). Po uplynutí požadované doby je nutné před provedením zákroku slupku (vrstvu) z kůže odstranit.

Plocha ošetřovaného místa (cm^2)	**Přibližná hmotnost použitého přípravku Pliaglis (g)**	

10	1,3	2 prstové jednotky (fingertip units)
50	6,5	Polovina obsahu 15g tuby
100	13	Celý obsah 15g tuby
200	26	Celý obsah 30g tuby
400	52	Celý obsah dvou 30g tub

Maximální plocha aplikace nemá přesáhnout 400 cm^2.

Porucha funkce jater, ledvin a srdce
Přípravek Pliaglis má být používán s opatrností u pacientů s poruchou funkce jater, ledvin a srdce (viz bod 4.4).

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku Pliaglis u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Proto se použití přípravku Pliaglis u dětí a dospívajících nedoporučuje.

Způsob podání
Přípravek Pliaglis je určen k použití u jednoho pacienta.
Pouze ke kožnímu podání.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním
U zákroků na obličeji má být přípravek Pliaglis aplikován zdravotnickým pracovníkem. U zákroků na jiné části těla má být přípravek Pliaglis aplikován zdravotnickým pracovníkem nebo pacientem adekvátně poučeným o vhodné aplikační technice.

Pacientům a zdravotnickým pracovníkům se doporučuje, aby se vyhnuli přímému kontaktu s krémem nebo s kůží pokrytou krémem, aby se zabránilo kontaktní dermatitidě.

Přípravek Pliaglis nemá být nikdy nanášen prsty.
Přípravek Pliaglis má být aplikován plochým nástrojem, jako je špachtle nebo ústní lopatka. Po odstranění vrstvy krému je třeba ihned umýt ruce.
Ošetřovaná oblast se nemá zakrývat okluzivním obvazem.
Další pokyny pro zacházení s léčivým přípravkem nebo jeho likvidaci viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na lidokain, tetrakain, jiné anestetikum amidového nebo esterového typu, kyselinu 4-aminobenzoovou (známý produkt metabolismu tetrakainu), methylparaben (E 218), propylparaben (E 216) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Přípravek Pliaglis nesmí být používán na sliznice nebo na porušenou nebo podrážděnou kůži.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Je třeba se vyhnout kontaktu s očima. Při testování podobných přípravků na zvířatech byly pozorovány závažné léze rohovky. Přípravek Pliaglis má být používán s opatrností v blízkosti očí. Pokud se přípravek Pliaglis dostane do kontaktu s okem, má být oko okamžitě vypláchnuto vodou nebo roztokem chloridu sodného a mělo by být chráněno, dokud se nevrátí citlivost.

Po odstranění vrstvy přípravku Pliaglis mají být jakékoliv zbývající stopy pečlivě setřeny tamponem.

Před odstraněním přípravku Pliaglis z kůže nemá být ošetřovaná plocha zakrytá.

Přípravek Pliaglis nemá být aplikován delší dobu, než je doporučeno v bodu 4.2.

Delší čas nebo větší plocha aplikace, než je doporučeno, může vést ke zvýšené absorpci lidokainu a tetrakainu do systémového oběhu se souvisejícími závažnými systémovými účinky.

Mohou se vyskytnout vzácné alergické nebo anafylaktoidní reakce spojené s lidokainem, tetrakainem nebo jinými složkami přípravku Pliaglis. Tetrakain může být spojován s vyšší incidencí takových reakcí než lidokain. Viz bod 4.8.

Některá lokální anestetika, včetně tetrakainu, byla spojována s methemoglobinemií. Riziko methemoglobinemie je nejvyšší u pacientů s vrozenou nebo idiopatickou methemoglobinemií. Ve studiích s přípravkem Pliaglis nebyly hlášeny případy methemoglobinemie. Je však třeba dbát opatrnosti, aby se zajistilo, že dávky, oblasti aplikace a délka aplikace jsou v souladu s doporučeními pro danou populaci.

Bylo prokázáno, že lidokain inhibuje růst virů a bakterií. Účinek lidokainového a tetrakainového krému na intradermální injekce živých vakcín nebyl stanoven. Proto se nedoporučuje používat jej před injekcí živých vakcín.

Přípravek Pliaglis má být používán s opatrností u pacientů s poruchou funkce jater, ledvin nebo srdce a u pacientů se zvýšenou citlivostí na systémové oběhové účinky lidokainu a tetrakainu, jako jsou akutně nemocní nebo oslabení pacienti.

Pacienti musí dbát zvýšené opatrnosti, aby se vyhnuli neúmyslnému poranění kůže (škrábáním, třením nebo vystavením extrémním teplotám), pokud jsou pod lokálním anestetickým účinkem přípravku Pliaglis.

Přípravek Pliaglis obsahuje methylparaben (E 218) a propylparaben (E 216), které mohou způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Riziko další systémové toxicity je třeba vzít v úvahu, když je přípravek Pliaglis aplikován pacientům užívajícím antiarytmika třídy I (jako je chinidin, disopyramid, tokainid a mexiletin) a antiarytmika třídy III (např. amiodaron) nebo jiné přípravky obsahující lokální anestetika. Interakce po vhodném použití přípravku Pliaglis jsou nepravděpodobné, protože po topickém podání přípravku Pliaglis v doporučených dávkách jsou v plazmě detekovány pouze nízké koncentrace lidokainu a tetrakainu (viz bod 5.2).

Pacienti užívající přípravky související s methemoglobinemií vyvolanou léky, jako jsou fonamidy, naftalen, nitráty a nitrity, nitrofurantoin, nitroglycerin, nitroprussid, pamachin a chinin, jsou vystaveni většímu riziku rozvoje methemoglobinemie.

Pokud je přípravek Pliaglis používán současně s jinými přípravky obsahujícími lidokain a/nebo tetrakain, je třeba vzít v úvahu kumulativní dávky ze všech lékových forem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o používání přípravku Pliaglis během těhotenství jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky tetrakainu. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou pro lidokain nedostatečné (viz bod 5.3). Při použití u těhotných žen je třeba postupovat opatrně.

Kojení

Lidokain a tetrakain jsou vylučovány do mateřského mléka, ale při doporučených dávkách přípravku Pliaglis jsou očekávány pouze malé účinky na kojené novorozence/kojence.

Přípravek Pliaglis proto lze používat během kojení, pokud přípravek Pliaglis není aplikován na prsy.

Fertilita
Neexistují žádné údaje o fertilitě pro použití lidokainu a tetrakainu u člověka.
Ve studiích na zvířatech nebylo prokázáno, že by lidokain a tetrakain ovlivňovaly fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie o účincích přípravku Pliaglis na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Přípravek Pliaglis nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích s přípravkem Pliaglis byly velmi častými nežádoucími účinky lokalizované kožní reakce v místě aplikace, které ale byly obecně mírné a přechodné povahy. Níže uvedené nežádoucí účinky zahrnují jak nežádoucí účinky související s léčbou, tak erytém, kožní edém a změnu zbarvení kůže hodnocené na stupnici hodnocení kožní reakce. Nežádoucí účinky v místě aplikace, které se vyskytly u více než 10 % pacientů, byly erytém a změna zbarvení kůže. Kožní edém byl častým nežádoucím účinkem. Všechny ostatní nežádoucí účinky se vyskytly u méně než 1 % pacientů.

Nežádoucí účinky uvedené v tabulce níže jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů a četnosti za použití následující konvence: velmi časté (≥1/10), časté (≥1/100 až <1/10), méně časté (≥1/1 000 až <1/100), vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000), velmi vzácné (<1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit). Většina nežádoucích účinků uvedených v tabulce níže se vyskytla v místě aplikace krému.

Třídy orgánových systémů	**Nežádoucí účinky včetně známek lokální snášenlivosti**				
	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10000 až <1/1000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy nervového systému				Parestezie	
Poruchy oka				Otok očních víček	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Erytém Změna zbarvení kůže	Kožní edém	Svědění Bolest kůže	Bledost Pocit pálení kůže Otok obličeje Odlupování kůže Podráždění kůže	Kopřivka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Bolest		

Mohou se objevit vzácné alergické nebo anafylaktoidní reakce spojené s lidokainem a tetrakainem

nebo jinými složkami přípravku Pliaglis. Viz bod 4.4.

Systémové nežádoucí účinky následující po odpovídajícím použití přípravku Pliaglis nejsou kvůli malým dávkám lidokainu a tetrakainu, které jsou absorbovány, pravděpodobné (viz bod 5.2).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Předávkování přípravkem Pliaglis není pravděpodobné, ale známky systémové toxicity budou svou povahou podobné těm, které byly pozorovány po podání jiných lokálních anestetik, tj. excitační symptomy CNS a v závažných případech útlum CNS a dysfunkce myokardu.

Pokud dojde k předávkování, pacienti musí být pečlivě sledováni. Závažné neurologické příznaky (epileptické záchvaty, útlum CNS) mohou začít již při plazmatické koncentraci lidokainu 1 000 ng/ml. Toxické hladiny lidokainu (>5 000 ng/ml) způsobují CNS toxicitu, včetně rizika epileptických záchvatů. Příznaky předávkování vyžadují symptomatickou léčbu, jako je asistovaná ventilace a spasmolytika. Dialýza má při léčbě akutního předávkování lidokainem nebo tetrakainem zanedbatelný přínos. Vzhledem k pomalé systémové absorpci má být pacient s příznaky toxicity sledován několik hodin po léčbě těchto příznaků.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: anestetika lokální; amidy
ATC kód: N01BB52

Mechanismus účinku
Přípravek Pliaglis navozuje lokální dermální anestezii při aplikaci na neporušenou kůži. Uvolňováním lidokainu a tetrakainu do epidermálních a dermálních vrstev kůže dochází k akumulaci lidokainu a tetrakainu v oblasti dermálních receptorů bolesti a nervových zakončení. Lidokain i tetrakain blokují sodíkové iontové kanály potřebné pro iniciaci a vedení impulsů, což vede k lokální anestezii. Stupeň anestezie závisí na době aplikace.

Farmakodynamické účinky
V klinické farmakodynamické studii (test bodnutí špendlíkem, n=40) byla průměrná a střední doba trvání anestezie 9,4 a 11 hodin, v daném pořadí, s minimální dobou trvání 2 hodiny a maximální odhadovanou dobou trvání 13 hodin.

Klinická účinnost a bezpečnost
Účinnost a bezpečnost přípravku Pliaglis byly hodnoceny ve 12 randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studií fáze III zahrnujících celkem 669 dospělých pacientů před různými dermatologickými zákroky.

Přípravek Pliaglis a placebo byly aplikovány na 2 srovnatelné léčebné oblasti po dobu 30 minut kvůli

dermatologickým zákrokům včetně injekce dermální výplně, laserem asistované epilace, neablativního laserového resurfacingu, pulzní laserové terapie (2 studie s 20minutovou aplikací) a kvůli cévnímu přístupu. Krém byl aplikován po dobu 60 minut kvůli laserem asistovanému odstranění tetování a laserové ablaci žil dolních končetin. Léčba přípravkem Pliaglis vedla ke statisticky významně menší bolesti ve srovnání s léčbou placebem v každé studii, jak bylo měřeno pomocí 100mm vizuální analogové stupnice (VAS) hodnocené subjekty, s výjimkou cévního přístupu ve studii 1, u které nebyla prokázána účinnost přípravku Pliaglis.

Tabulka 1: Souhrn klinických studií fáze III přípravku Pliaglis

Dermatologický zákrok	**Počet pacientů**	**Pliaglis průměr VAS (mm)**	**Placebo průměr VAS (mm)**	**Hodnota p (Pliaglis oproti placebu)**
20 nebo 30minutová aplikace				
Terapie pulzním laserem (20', studie 1)	80	16	31	p < 0,001
Terapie pulzním laserem (20', studie 2)	60	16	36	p < 0,001
Laserové odstranění chloupků (30')	50	23	32	p = 0,017
Neablativní laserový resurfacing (30', studie 1)	54	21	38	p <0 ,0001
Neablativní laserový resurfacing (30', studie 2)	40	31	55	p < 0,001
Injekce dermální výplně (30')	70	24	37	p < 0,0001
Kolagenové injekce (30')	52	23	40	p < 0,001
Cévní přístup (studie 1)	55	30	32	p =0 ,691
Cévní přístup (studie 2)	55	16	30	p = 0,004
60minutová aplikace				
Laserové odstranění tetování (studie 1)	30	43	66	p = 0,001
Laserové odstranění tetování (studie 2)	63	39	59	p < 0,0001
Laserová ablace žil dolních končetin	60	27	43	p < 0,001

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Pliaglis u všech podskupin pediatrické populace v indikaci lokální anestezie (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce
Systémová expozice dvou léčivých látek závisí na dávce, délce aplikace, tloušťce kůže (liší se mezi různými částmi těla) a stavu kůže.

U dospělých vede aplikace 59 g přípravku Pliaglis na 400 cm^2 po dobu až 120 minut k průměrné maximální plazmatické koncentraci lidokainu 139 ng/ml s maximální vrcholovou plazmatickou koncentrací 220 ng/ml. Systémová expozice lidokainu, měřená pomocí C_{max} a AUC_{0-24}, byla úměrná ploše aplikace a zvyšovala se s dobou aplikace až 60 minut. C_{max} byla úměrná pokrytému procentu plochy povrchu těla, s 2,5% pokrytím (400 cm^2) po dobu 30 minut vedoucím k maximální koncentraci lidokainu přibližně 60 ng/ml. Plazmatické hladiny tetrakainu nebyly u dospělých měřitelné (<0,9 ng/ml).

Distribuce
Po intravenózním podání zdravým dobrovolníkům je distribuční objem v ustáleném stavu přibližně 0,8 až 1,3 l/kg. Přibližně 75 % lidokainu se váže na plazmatické proteiny (především alfa-1-kyselý

glykoprotein). Distribuční objemy a vazba na proteiny nebyly pro tetrakain kvůli jeho rychlé hydrolýze v plazmě stanoveny.

Biotransformace a eliminace
Lidokain se vylučuje hlavně metabolizovaný. Konverze na monoethylglycinxylidid (MEGX) a dále na glycinxylidid (GX) je zprostředkována převážně CYP1A2 a v menší míře CYP3A4. MEGX je také metabolizován na 2,6-xylidin. 2,6-xylidin je dále metabolizován pomocí CYP2A6 na 4-hydroxy-2,6-xylidin, který tvoří hlavní metabolit v moči (80 %) a je vylučován jako konjugát. MEGX má farmakologickou aktivitu podobnou lidokainu, zatímco GX má menší farmakologickou aktivitu.

Tetrakain podléhá rychlé hydrolýze plazmatickými esterázami. Primární metabolity tetrakainu zahrnují kyselinu 4-aminobenzoovou a diethylaminoethanol, oba mají blíže nespecifikovanou aktivitu.

Není známo, do jaké míry jsou lidokain a tetrakain metabolizovány v kůži. Lidokain a jeho metabolity jsou vylučovány ledvinami. Více než 98 % absorbované dávky lidokainu může být zjištěno v moči jako metabolity nebo mateřská látka. Méně než 10 % lidokainu se u dospělých vylučuje v nezměněné podobě a přibližně 20 % se vylučuje v nezměněné podobě u novorozenců. Systémová clearance je přibližně 8–10 ml/min/kg.

Průměrný poločas eliminace lidokainu z plazmy po intravenózním podání je přibližně 1,8 hodiny. Průměrný poločas eliminace lidokainu z plazmy po 30 minutách topické aplikace 9 g (200 cm^2) přípravku Pliaglis je až 12,1 hodiny, což ukazuje na depotní zásobu lidokainu v kůži s následným uvolněním léku do systémového oběhu. Poločas a clearance tetrakainu nebyly u člověka stanoveny, ale hydrolýza v plazmě je rychlá.

Starší pacienti
Po aplikaci 31 g přípravku Pliaglis na 400 cm^2 po dobu 60 minut (n=12) byly průměrné maximální plazmatické hladiny lidokainu u starších pacientů (65–78 let) 48 ng/ml. Tyto hladiny jsou podobné nebo nižší než hladiny u mladších pacientů používajících podobná množství přípravku Pliaglis.

Porucha funkce srdce, ledvin a jater
Nebyly provedeny žádné specifické farmakokinetické studie u jedinců s poruchou funkce srdce, ledvin nebo jater. U pacientů se srdeční nebo jaterní dysfunkcí může být poločas lidokainu prodloužen. Neexistuje žádný stanovený poločas pro tetrakain kvůli jeho rychlé hydrolýze v plazmě.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Reprodukční toxikologie
Lidokain: U potkanů nebyly pozorovány žádné účinky na samčí a samičí fertilitu. Ve studiích embryonálního/fetálního vývoje u potkanů a králíků s dávkováním během organogeneze nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky. Studie na zvířatech jsou však neúplné, pokud jde o účinky na březost, porod nebo postnatální vývoj.

Tetrakain: U potkanů nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu. Ve studiích embryonálního/fetálního vývoje u potkanů a králíků s dávkováním během organogeneze nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky. U potomků potkanů léčených dávkou toxickou pro matku během pozdní březosti a laktace nebyly pozorovány žádné účinky. Protože nejsou k dispozici žádné údaje o systémové expozici u potkanů, nelze provést srovnání s expozicí u člověka.

Lidokain a tetrakain: Ve studiích embryonálního/fetálního vývoje s dávkováním během organogeneze nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky.

Genotoxicita a kancerogenita
Studie genotoxicity lidokainu a tetrakainu byly negativní. Kancerogenita lidokainu a tetrakainu nebyla studována. Metabolit lidokainu 2,6-xylidin má *in vitro* genotoxický potenciál. Ve studii kancerogenity u potkanů s expozicí 2,6-xylidinu *in utero* a postnatálně a po celý život byly pozorovány nádory v nosní dutině, podkoží a játrech. Klinický význam nálezů nádoru při krátkodobém/intermitentním/ topickém užívání lidokainu není znám. Vezme-li se v úvahu krátká doba léčby přípravkem Pliaglis, kancerogenní účinky se nepředpokládají.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

hydrogenfosforečnan vápenatý
čištěná voda
polyvinylalkohol
bílá vazelína
sorbitan-palmitát
methylparaben (E 218)
propylparaben (E 216)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte i po otevření v chladničce (2 °C-8 °C).

Chraňte před mrazem.

Po otevření spotřebujte do 3 měsíců. Doporučuje se poznačit datum otevření na obal přípravku.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Laminovaná tuba s polyethylenovým (HDPE) hrdlem a polypropylenovým šroubovacím uzávěrem. Tuba obsahuje 15 g nebo 30 g krému.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Egis Pharmaceuticals PLC

1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

01/312/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 2. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 2. 2024