

12. december 2017

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Pliapel, creme**

1. **D.SP.NR.**

27830

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Pliapel

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 g creme indeholder 70 mg lidocain og 70 mg tetracain

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Metylparahydroxybenzoat (E218) 0,5 mg/g

Propylparahydroxybenzoat (E216) 0,1 mg/g

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Creme

Hvid til cremefarvet tyktflydende creme.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
   1. **Terapeutiske indikationer**

Pliapel er indiceret til voksne som lokal overfladeanalgesi på intakt hud forud for dermatologiske procedurer.

* 1. **Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Til brug hos voksne og ældre:*

I forbindelse med dermatologiske behandlinger som behandling med farvestof laser, hårfjerning med laser, non-ablativ laserbehandling af ansigt med resurfacing, dermal filler injektion og vaskulær tilgang skal Pliapel smøres på den intakte hud i et lag på ca. 1 mm i 30 minutter (ca. 1,3 g creme per 10 cm2). Efter den nødvendige tid, skal hinden fjernes fra huden forud for proceduren.

I forbindelse med dermatologiske behandlinger som brug af laser til at fjerne tatoveringer og abblativ laser af vener i ben skal Pliapel påføres den intakte hud i et lag på ca. 1 mm i 60 minutter (ca. 1,3 g creme per 10 cm2). Efter den nødvendige tid, skal hinden fjernes fra huden forud for behandlingen.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Overfladeareal af behandlingssted (cm2)** | **Omtrentlig vægt af påført Pliapel (g)** |  |
| 10 | 1,3 | 2 fingerspidser |
| 50 | 6,5 | Det halve indhold af en 15 g tube |
| 100 | 13 | Hele indholdet af en 15 g tube |
| 200 | 26 | Hele indholdet af en 30 g tube |
| 400 | 52 | Hele indholdet af to 30 g´s tuber |

Det område, der bliver behandlet må ikke overstige 400 cm2.

*Nedsat lever-, nyre og hjertefunktion*

Pliapel skal anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat lever-, nyre og hjertefunktion (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Pliapels sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen op til 18 år er ikke klarlagt. Derfor anbefales Pliapel ikke til børn og unge.

Administration

En tube Pliapel er kun beregnet til anvendelse til samme patient.

Kun til kutan anvendelse

*Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet*

I forbindelse med behandling i ansigtet, skal Pliapel påføres af sundhedspersonale. I forbindelse med behandling andre steder på kroppen, skal Pliapel påføres af sundhedspersonale eller af patienter, der er blevet tilstrækkeligt instrueret i en passende applikationsteknik.

Patienter og sundhedspersonale anbefales at undgå direkte kontakt med cremen eller med huden, der er dækket med creme for at forebygge kontakttdermatitis.

Pliapel bør aldrig påføres med fingrene.

Pliapel bør kun påføres med et glat redskab såsom en spatel eller en tungespatel.

Når hinden er fjernet, skal der straks vaskes hænder.

For yderligere instruktioner om håndtering og bortskaffelse af lægemidlet, se pkt. 6.6.

* 1. **Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for lidocain, tetracain, andre bedøvende stoffer af amid- eller estertypen eller over for paraaminobenzoesyre (et velkendt sideprodukt i metaboliseringen af tetracain), metylparahydroxybenzoat (E218), propylparahydroxybenzoat (E216) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Pliapel må ikke anvendes på slimhinder eller ødelagt eller irriteret hud.

* 1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Kontakt ned øjnene bør undgås. Der er observeret alvorlig irritation af hornhinderne i forsøg med dyr med lignende produkter. Pliapel bør anvendes med forsigtighed i øjenomgivelserne. Hvis Pliapel kommer i kontakt med øjet, bør øjet straks skylles med vand eller en natriumkloridopløsning, og øjet beskyttes, indtil der er normal følelse igen.

Hvis der er en rest af hinden på huden, bør den forsigtigt fjernes med en kompres efter at Pliapel hinden er fjernet.

Det behandlede område bør ikke okkluderes forud for, at Pliapel fjernes fra huden.

Pliapel bør ikke anvendes i længere tid, end der er angivet i pkt. 4.2.

Der kan forekomme sjældne allergiske eller anafylaktoide reaktioner i forbindelse med lidocain, tetracain eller andre ingredienser i Pliapel. Tetracain kan forbindes med en højere forekomst af sådanne reaktioner i forhold til lidocain. Se pkt. 4.8.

Adskillige lokalanalgetika, herunder tetracain er blevet forbundet med methemoglobinæmi. Risikoen for methemoglobinæmi er størst hos de patienter, der har en medfødt eller en idiopatisk methemoglobinæmi.

Der er ikke rapporteret om tilfælde af methemoglobinæmi i de forsøg, der er lavet med Pliapel. Der bør dog alligevel udvises forsigtighed for at sikre at doser, applikationsområder og varigheden af applikationen er i overensstemmelse med det, der er anbefalet for den tiltænkte population.

Lidocain har vist sig at hæmme virus- og bakterievækst. Effekten af lidocain og tetracain creme i forbindelse med intradermale injektioner af levende vacciner er ikke undersøgt. Derfor anbefales det ikke at bruge det forud for injektion af levende vacciner.

Pliapel bør anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat lever-, nyre- og hjertefunktion, samt til patienter med forøget følsomhed over for lidocains og tetracains systemiske effekter, såsom ved akut sygdom eller afkræftet tilstand.

Patienter skal være opmærksomme på at undgå utilsigtede traumer af huden (ved at kradse, gnide eller ved at udsætte for ekstreme temperaturer), imens de er under lokalbedøvende virkninger af Pliapel.

Pliapel indeholder metylparahydroxybenzoat (E218) og propylparahydroxybenzoat (E216), der kan give allergiske reaktioner (muligvis forsinkede).

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Der bør tages hensyn til risikoen for yderligere systemisk toksicitet, når Pliapel gives til patienter, der får klasse I antiarytmiske lægemidler (såsom kinidin, disopyramid, tocainid og mexiletin) og klasse III antiarytmiske lægemidler (f.eks. amiodaron) eller andre produkter, der indeholder lokalbedøvende midler. Interaktioner efter korrekt brug af Pliapel er usandsynlig, idet kun en lav koncentration af lidocain og tetracain er fundet i plasma efter topikal administration af Pliapel i de anbefalede doser (se pkt. 5.2.).

Patienter, der får lægemidler, der er forbundet med lægemiddelinduceret methemoglobinæmi som f.eks. fonamider, naphthalen, nitrater og nitriter, nitrofurantoin, nitroglycerin, nitroprussid, pamaquin og kinin er i en højere risiko for at udvikle methemoglobinæmi.

Hvis Pliapel bliver brugt samtidig med andre produkter, der indeholder lidocain og/eller tetracain skal den samlede dosis fra alle formuleringer overvejes.

* 1. **Graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af Pliapel til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger af tetracain, hvad angår reproduktionstoksicitet. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige for lidocain hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Der bør udvises forsigtighed ved brug hos kvinder, der er gravide.

Amning

Lidocain og tetracain udskilles i modermælk. Når den anbefalede dosis af Pliapel anvendes, forventes der kun en lille effekt på nyfødte/spædbørn, der bliver ammet.

Amning kan derfor fortsættes under behandling med Pliapel, så længe Pliapel ikke bliver påført på brystet.

Fertilitet

Der er ingen fertilitetsdata fra anvendelse af lidocain og tetracain i mennesker.

Lidocain og tetracain har ikke vist nogen påvirkning af fertiliteten i dyreforsøg.

* 1. **Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke lavet forsøg på Pliapels evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Pliapel påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

* 1. **Bivirkninger**

Lokale hudreaktioner på applikationsstedet var meget almindelige hændelser i kliniske forsøg med Pliapel, men de var normalt milde og forbigående. De uønskede hændelser der er angivet nedenfor, omfatter både behandlingsrelaterede hændelser og rødmen, hudødem og misfarvning af huden, der er vurderet ved hjælp af skaler, der vurderer hudreaktioner. De bivirkninger, der var på applikationsstedet, og som forekom hos mere end 10 % af patienterne var rødme og misfarvning af huden. Hudødem var en almindelig bivirkning. Alle andre bivirkninger forekom hos mindre end 1 % af patienterne.

De bivirkninger, der er angivet i tabellen nedenfor er klassificeret i henhold til Organklassificering, og der anvendes de følgende konventioner: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). De fleste af de bivirkninger, der er nævnt i tabellen nedenfor, skete på det sted, hvor cremen var blevet appliceret.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Organklassificering** | **Bivirkninger, herunder lokale tegn på tolerance** | | | | |
| Meget almindelig (≥1/10) | Almindelig (≥1/100 til <1/10) | Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) | Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) | Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) |
| Nervesystemet |  |  |  | Paræstesi |  |
| Øjne |  |  |  | Ødem i øjenlåg |  |
| Hud og subkutane væv | Rødmen  Misfarvning af hud | Hudødem | Pruritus  Hudsmerte | Bleghed  Brændende fornemmelse i huden  Hævelse af ansigt  Hudexfoliering  Hudirritation | Urticaria |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  |  | Smerte |  |  |

Der kan forekomme sjældne allergiske eller anafylaktiske reaktioner der er forbundet med lidocain eller tetracain eller andre indholdsstoffer i Pliapel. Se pkt. 4.4.

Systemiske bivirkninger efter korrekt anvendelse af Pliapel er usandsynlige pga. den lille dosis af lidocain og tetracain, der bliver optaget (se pkt. 5.2).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

E-mail: dkma@dkma.dk

* 1. **Overdosering**

Overdosering med Pliapel er usandsynlig, men tegn på systemisk toxicitet er tilsvarende dem, der er observeret efter administration af andre lokalbedøvende stoffer, dvs. excitatoriske CNS symptomer og i alvorlige tilfælde CNS depression og hjertemuskulær depression*.*

Hvis der forekommer en overdosering, skal patienter under nøje observation. Alvorlige neurologiske symptomer (krampeanfald, CNS depression) kan starte ved plasmakoncentrationer af lidocain, der er så lave som 1000 ng/ml. Toksiske niveauer af lidocain (>5000 ng/ml) kan give CNS toksicitet herunder en risiko for krampeanfald). Tegn på overdosering kræver systematisk behandling så som assisteret ventilation og spasmolytika. Dialyse er af ubetydelig værdi i behandlingen af akut overdosering af lidocain eller tetracain. På grund af langsom systemisk absorption skal en patient med symptomer på toksicitet observeres i adskillelige timer efter behandlingen af disse symptomer.

* 1. **Udlevering**

B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
2. **Terapeutisk klassifikation**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lokalanæstetika; amider

ATC-kode: N01BB52

* 1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Pliapel giver en lokalbedøvende virkning til huden, når det bliver påført intakt hud. Det sker ved at der bliver frigivet lidocain og tetracain til epidermis- og dermislaget af huden, hvor der kommer en akkumulation af lidocain og tetracain i området med dermale smertereceptorer og nerveender. Såvel lidocain som tetracain blokerer de natriumionkanaler, der er nødvendige for de impulsers initiering og udbredelse, og resulterer i lokalbedøvelse. Graden af bedøvelse afhænger af applikationstiden.

Farmakodynamisk virkning

I et klinisk, farmakodynamisk forsøg (priktest, N=40), så var den gennemsnitlige og median varighed af bedøvelsen henholdsvis 9,4 og 11 timer med en mindste varighed på 2 timer og den længste varighed på 13 timer.

Klinisk virkning og sikkerhed

Effekten og sikkerheden af Pliapel blev vurderet i 12 fase III, randomiserede, dobbelt blindede, placebokontrollerede, kliniske forsøg med i alt 669 voksne patienter forud for forskellige dermatologiske procedurer.

Pliapel og placebo blev påført to sammenlignelige behandlingsområder i 30 minutter i forbindelse med dermatologiske procedurer herunder dermal filler injektion, hårfjerning med laser, non-ablativ laserbehandling med resurfacing, behandling med farvestof laser (to forsøg med 20 minutters applikation) og ved vaskulær adgang. Cremen var påført i 60 minutter, når der blev brugt laser til at fjerne tatoveringer og abblativ laserbehandling af vener i ben. Behandling med Pliapel resulterede i en signifikant mindre smerte i forhold til placebo i hvert forsøg. Det blev målt med en 100 mm Visuel Analog Skala (VAS), der blev udfyldt af forsøgspersonerne, undtagen forsøg 1 med vaskulær adgang hvor virkningen af Pliapel ikke blev påvist.

Tabel 1: Sammendrag af fase III kliniske forsøg med Pliapel

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Dermatologisk procedure | Antal patienter | Pliapel gennemsnit  VAS (mm) | Placebo gennemsnit  VAS (mm) | P-værdi (Pliapel vs. placebo) |
| 20 eller 30 min applikation | | | | |
| Behandling med farvestof laser (20’, forsøg 1) | 80 | 16 | 31 | P<0,001 |
| Behandling med farvestof laser (20’, forsøg 2) | 60 | 16 | 36 | P<0,001 |
| Hårfjerning med laser (30’) | 50 | 23 | 32 | P=0,017 |
| Non-ablativ laserbehandling med resurfacing (30’, forsøg 1) | 54 | 21 | 38 | P<0,0001 |
| Non-ablativ laserbehandling med resurfacing (30’, forsøg 2) | 40 | 31 | 55 | P<0,001 |
| Dermal filler injektioner (30’) | 70 | 24 | 37 | P<0,0001 |
| Kollagen injektioner (30’) | 52 | 23 | 40 | P<0,001 |
| Vaskulær adgang (forsøg 1) | 55 | 30 | 32 | P=0,691 |
| Vaskulær adgang (forsøg 2) | 55 | 16 | 30 | P=0,004 |
| 60 min applikation | | | | |
| Brug af laser til fjernelse af tatoveringer (forsøg 1) | 30 | 43 | 66 | P=0,001 |
| Brug af laser til fjernelse af tatoveringer (forsøg 2) | 63 | 39 | 59 | P<0,0001 |
| Ablativ laserbehandling af vener i ben | 60 | 27 | 43 | P<0,001 |

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Pliapel i alle undergrupper af den pædiatriske population ved lokalbedøvelse (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Den systemiske eksponering af de to aktive substanser afhænger af dosis, applikationstid, hudens tykkelse (varierer mellem de forskellige kropsdele) og hudens tilstand.

Hos voksne gav en påføring af 59 g Pliapel på 400 cm2 i op til 120 minutter en gennemsnitlig maksimal koncentration af lidocain på 139 ng/ml med en maksimal plasmakoncentration på 220 ng/ml. En systemisk eksponering for lidocain, målt ved Cmax og AUC0-24 var proportional med det behandlede område, og blev øget med en behandlingstid på op til 60 minutter. Cmax var proportional med den procentdel af kroppen, der var dækket, med 2,5 % dækning (400 cm2) i 30 minutter gav en maksimal lidocain koncentration på ca. 60 ng/ml. Tetracain plasmaværdier kunne ikke måles (< 0,9 ng/ml) hos voksne.

Distribution

Efter intravenøs administration til sunde og frivillige forsøgspersoner, er steady-state fordelingsvolumen cirka 0,8 til 1,3 l/kg. Cirka 75 % af lidocain er bundet til plasmaproteiner (først og fremmest alfa-1-syre-glykoprotein). Fordelingsvolumen og proteinbinding er endnu ikke klarlagt for tetracain på grund af hurtig hydrolyse i plasma.

Biotransformation og Elimination

Lidocain elimineres hovedsageligt ved metabolisme. Omdannelse til monoethylglycinxylidid (MEGX) og videre til glycinxylidid (GX) medieres hovedsagligt af CYP1A2, og i mindre grad af CYP3A4. MEGX metaboliseres også til 2,6-xylidin. 2,6-xylidin metaboliseres videre af CYP2A6 til 4-hydroxy-2,6-xylidin, som udgør den overvejende metabolit i urin (80 %) og udskilles som konjugat. MEGX har en farmakologisk aktivitet som svarer til lidocains, mens GX har en mindre farmakologisk aktivitet.

Tetracain gennemgår hurtig hydrolyse ved plasmaesteraser. Primære metabolitter af tetracain omfatter para-aminobenzoesyre og diethylaminoethanol, hvoraf begge har en uspecificeret aktivitet.

I hvilket omfang lidocain og tetracain metaboliseres i huden er ukendt. Lidocain og dens metabolitter udskilles via nyrerne. Mere end 98 % af en optaget lidocaindosis kan måles i urinen som metabolitter eller modersubstans. Mindre end 10 % af lidocain udskilles uændret hos voksne, og cirka 20 % udskilles uændret hos nyfødte. Systemisk clearance er cirka 8-10 ml/min/kg.

Den gennemsnitlige halveringstid for eliminering af lidocain fra plasma efter intravenøs administration er cirka 1,8 timer. Den gennemsnitlige halveringstid af lidocain fra plasma efter 30 minutters topikal administration af 9 g (200 cm2) af Pliapel er op til 12,1 time. Det tyder på at der er et depot af lidocain i huden med en efterfølgende frigivelse af lægemiddelstof til den systemiske cirkulation. Halveringstid og clearance af tetracain er endnu ikke klarlagt hos mennesker, men hydrolyse er hurtig i plasma.

Ældre

Efter påsmøring af 31 g Pliapel på 400 cm2 i 60 minutter (n=12), så var det gennemsnitlige plasmaniveau af lidocain 48 ng/ml for ældre patienter (65 – 78 år). Disse niveauer var tilsvarende eller mindre en de niveauer, der var for yngre patienter, der fik tilsvarende mængder af Pliapel.

Nedsat hjerte- nyre- og leverfunktion

Der er ikke udført specifikke farmakokinetiske forsøg hos personer med nedsat hjerte-, nyre- eller leverfunktion. Halveringstiden af lidocain kan være forøget ved hjerte- eller leverdysfunktion. Der er ingen fastslået halveringstid for tetracain på grund af den hurtige hydrolyse i plasma.

* 1. **Prækliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Reproduktionstoksicitet

Lidocain: Der er ikke observeret nogen påvirkning af han- eller hunrotters fertilitet. I undersøgelser af embryo/fostrets udvikling i rotter og kaniner med dosering under organogenesen, blev der ikke observeret teratogene virkninger. Dyreforsøg er dog utilstrækkelige med hensyn til virkningerne på graviditet, fødsel eller udvikling efter fødslen.

Tetracain: Der blev ikke observeret virkninger på fertiliteten i rotter. I undersøgelser af embryo/fostrets udvikling i rotter og kaniner med dosering under organogenesen blev der ikke observeret teratogene virkninger. Der blev ikke observeret virkninger på afkom fra rotter, der var behandlet med en toksisk dosis sent i graviditeten og ved diegivning. Da der ikke foreligger data vedrørende systemisk eksponering i rotter, kan der ikke foretages sammenligning med eksponering hos mennesker.

Lidocain og tetracain: I studier af embryo/fosterudvikling med dosering under organogenesen blev der ikke observeret teratogene virkninger.

Genotoksicitet og carcinogenicitet

Forsøg med genotoksicitet af lidocain og tetracain var negative. Carcinogeniciteten af lidocain og tetracain er endnu ikke blevet undersøgt. Lidocainmetabolitten 2,6-xylidin har genotoksicitetspotentiale in vitro. I et forsøg med carcinogenicitet i rotter med eksponering til 2,6-xylidin in utero, efter fødslen og gennem hele deres levetid, sås der tumorer i næsehulrummet, underhuden og i leveren. Den kliniske relevans ved fund af tumorer ved kortvarig/gentagen/topikal anvendelse af lidocain er ukendt. Med tanke på den korte behandlingstid for Pliapel forventes dog ingen carcinogen virkning.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
   1. **Hjælpestoffer**

Calciumhydrogenphosphat, vandfrit

Vand, renset

Polyvinylalkohol

Paraffin, hvid blød

Sorbitanpalmitat

Methylparahydroxybenzoat (E218)

Propylparahydroxybenzoat (E216)

* 1. **Uforligeligheder**

Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

2 år

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C), herunder efter åbning.

Må ikke nedfryses.

Når den er åbnet, skal den anvendes indenfor 3 måneder. Det anbefales at datoen for åbningen noteres på pakningen.

* 1. **Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Lamineret tube med HDPE hoved og et polypropylen skruelåg.

Tuber indeholder 15 g eller 30 g.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for destruktion og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Galderma Nordic AB

Seminariegatan 21

752 28 Uppsala

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

48871

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

25. juni 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

12. december 2017