

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pliapel 70 mg/g + 70 mg/g krem

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 gram krem inneholder 70 mg lidokain og 70 mg tetrakain.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

metylparahydroksybensoat (E218) 0,5 mg/g

propylparahydroksybensoat (E216) 0,1 mg/g

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Krem

Hvit til kremhvitt viskøs krem.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Pliapel er indisert til voksne for overflateanestesi i intakt hud før dermatologiske prosedyrer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Bruk hos voksne og eldre:

For dermatologiske prosedyrer som ”pulsed-dye” laserterapi, laser-assistert hårfjerning, ikke-ablasiv laserbehandling i ansiktet, injeksjoner av ”fillere” i huden og vaskulær tilgang, appliseres Pliapel på intakt hud i en tykkelse på ca 1 mm i 30 minutter (ca. 1,3 g krem per 10 cm²). Etter påkrevd tid fjernes kremlaget fra huden før prosedyren.

For dermatologiske prosedyrer som laser-assistert fjerning av tatoveringer og laser-ablasjon av leggvener, appliseres Pliapel på intakt hud i en tykkelse på 1 mm i 60 minutter (ca. 1,3 gram per 10 cm²). Etter påkrevd tid fjernes kremlaget fra huden før prosedyren.

Behandlingsområde (cm ²)	Tilnærmet vekt (g) av applisert Pliapel	
10	1,3	2 fingertupp-enheter
50	6,5	Halve innholdet i en 15 g tube
100	13	Hele innholdet i en 15 g tube
200	26	Hele innholdet i en 30 g tube
400	52	Hele innholdet i to 30 g tuber

Det maksimale applikasjonsområdet skal ikke overskride 400 cm².

Nedsatt lever-, nyre- og hjertefunksjon

Pliapel bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt lever-, nyre- eller hjertefunksjon (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Pliapel hos barn og ungdom opp til 18 år ikke blitt fastslått. Det er derfor ikke anbefalt å bruke Pliapel hos barn og ungdom.

Administrasjonsmåte

Pliapel skal bare brukes til en enkelt pasient.

Kun til kutan bruk.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Ved bruk i ansiktet skal Pliapel appliseres av helsepersonell. Ved bruk på andre steder av kroppen bør Pliapel appliseres av helsepersonell eller av pasienter som har blitt instruert i riktig applikasjonsteknikk.

Pasienter og helsepersonell anbefales å unngå direkte kontakt med kremen eller hud dekket av kremen for å forhindre kontaktdermatitt.

Pliapel bør aldri appliseres med fingrene.

Pliapel bør kun appliseres med et verktøy med flat overflate som en spatel eller tungespatel.

Vask hendene umiddelbart etter at kremen er fjernet og kastet.

For ytterligere instruksjoner vedrørende håndtering og destruksjon av dette legemidlet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor lidokain, tetrakain, eller annen anestesi av amid- eller estertypen, overfor para-aminobensosyre (et kjent biprodukt av tetrakainmetabolisme), metylparahydroksybensoat (E218), propylparahydroksybensoat (E216) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pliapel skal ikke brukes på mukøse membraner eller på skadet eller irritert hud.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Unngå kontakt med øynene. Alvorlige skader på kornea ble observert i dyrestudier med lignende produkter. Pliapel skal brukes med forsiktighet i nærheten av øynene. Hvis Pliapel kommer i kontakt med øyet, skal øyet skylles umiddelbart med vann eller natriumkloridoppløsning og beskyttes til følelsen kommer tilbake.

Alle rester av kremen skal tørkes forsiktig av med et kompress etter at Pliapel-laget er fjernet.

Det behandlede området skal ikke tildekkes før Pliapel er fjernet fra huden.

Pliapel bør ikke appliseres i lengre tid enn anbefalt i pkt. 4.2.

Sjeldne allergiske eller anafylaktiske reaksjoner assosiert med lidokain, tetrakain eller andre innholdsstoffer i Pliapel kan forekomme. Tetrakain kan assosieres med en høyere insidens av slike reaksjoner enn lidokain. Se pkt. 4.8.

Flere lokalanestetika, inkludert tetrakain, har blitt assosiert med methemoglobinemi. Risikoen for methemoglobinemi er størst hos pasienter med kongenital eller idiopatisk methemoglobinemi.

Det var ingen rapporterte tilfeller av methemoglobinemi i studier med Pliapel. Forsiktighet bør imidlertid utvises for å sikre at dosene, applikasjonsområdet og applikasjonstiden er i henhold til anbefalingen for den tiltenkte populasjonen.

Det er vist at lidokain hemmer viral og bakteriell vekst. Effekten av lidokain og tetrakain krem på intradermale injeksjoner av levende vaksiner har ikke blitt fastslått. Kremen er derfor ikke anbefalt å bruke før injeksjoner med levende vaksiner.

Pliapel skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt lever-, nyre- eller hjertefunksjon, og hos personer med økt sensitivitet for systemiske sirkulatoriske effekter av lidokain og tetrakain, som akutt syke eller svekkede pasienter.

Pasientene må være ekstra påpasselige for å unngå utilsiktet skade på huden (forårsaket av kloring, gniing eller eksponering for ekstreme temperaturer) så lenge som den lokalanestetiske effekten av Pliapel varer.

Pliapel inneholder metylparahydroksybensoat (E218) og propylparahydroksybensoat (E216), som kan forårsake allergiske reaksjoner (mulig forsinkede).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

Risikoen for additiv systemisk toksisitet bør vurderes når Pliapel appliseres på pasienter som får klasse I antiarytmika (som kinidin, disopyramid, tokainid og meksiletin) og klasse III antiarytmika (f.eks. amiodaron) eller andre preparater som inneholder lokalanestetika. Interaksjoner som følge av riktig bruk av Pliapel er usannsynlig fordi kun lave konsentrasjoner av lidokain og tetrakain har blitt funnet i plasma etter topikal administrasjon av Pliapel i anbefalt dose (se pkt. 5.2).

Pasienter som bruker legemidler assosiert med legemiddelindusert methemoglobinemi som fonamider, naftalen, nitrater og nitritter, nitrofurantoin, nitroglyserin, nitroprussid, pamakin, og kinin har større risiko for å utvikle methemoglobinemi.

Hvis Pliapel skal brukes samtidig med andre legemidler som inneholder lidokain eller tetrakain, må man ta den kumulative dosen for alle formuleringene til vurdering.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av Pliapel hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet. Dyrestudier er utilstrekkelige for lidokain med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Forsiktighet bør utvises ved bruk under graviditet.

Amming

Lidokain og tetrakain skilles ut i morsmelk hos mennesker, men ved de anbefalte dosene av Pliapel er bare små effekter forventet på nyfødte/spebarn som ammes. Derfor kan Pliapel brukes under amming så lenge Pliapel ikke appliseres på brystet.

Fertilitet

Det finnes ingen fertilitetsdata for bruk av lidokain og tetrakain hos mennesker. Lidokain og tetrakain har ikke blitt vist å endre fertiliteten i dyrestudier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det har ikke blitt utført studier på Pliapels effekt på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pliapel har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Lokale hudreaksjoner på applikasjonsstedet var svært vanlige bivirkninger i kliniske studier med Pliapel, men disse var generelt milde og forbigående. Bivirkningstabellen nedenfor inneholder både behandlingsrelaterte bivirkninger og erytem, hudødem og misfarging av huden vurdert på en hudreaksjonsevalueringsskala. Bivirkningene på applikasjonsstedet som forekom hos flere enn 10 % av pasientene var erytem og misfarging av huden. Hudødem var en vanlig bivirkning. Alle andre bivirkninger forekom hos færre enn 1 % av pasientene.

Bivirkningene presentert i tabellen nedenfor, er klassifisert i henhold til organklasser og følgende frekvenskonvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). De fleste bivirkningene gjengitt i tabellen nedenfor forekom på applikasjonsstedet for kremen.

Organklasser	Bivirkninger, inkludert lokale toleransetegn				
	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til <1/10)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til <1/100)	Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til <1/1000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Nevrologiske sykdommer				Parestesier	
Øyesykdommer				Øyelokkødem	
Hud- og underhuds- sykdommer	Erytem Misfarging av huden	Hudødem	Pruritus Smerter i huden	Blekhhet Brennende følelse på huden Hevelser i ansiktet Hudeksfoliasjon Hudirritasjon	Urtikaria
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			Smerte		

Sjeldne allergiske eller anafylaktiske reaksjoner assosiert med lidokain og tetrakain eller andre innholdsstoffer i Pliapel kan forekomme. Se pkt. 4.4.

Systemiske bivirkninger ved riktig bruk av Pliapel er usannsynlig på grunn av de lave dosene med lidokain og tetrakain som blir absorbert (se pkt. 5.2).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdosering med Pliapel er usannsynlig siden tegn på systemisk toksisitet antas å ligne de observert ved bruk av lokalanestetika via andre administrasjonsveier f.eks. symptomer på stimulering av sentralnervesystemet, og i alvorlige tilfeller CNS-depresjon og kardiovaskulær depresjon.

Hvis en overdose forekommer må pasienten settes under observasjon. Alvorlige nevrologiske symptomer (krampeanfall, CNS-depresjon) kan begynne ved plasmakonsentrasjoner av lidokain så lave som 1000 ng/ml. Toksiske nivåer av lidokain (> 5000 ng/ml) forårsaker sentralnervøs toksisitet, inkludert risiko for krampeanfall. Tegn på overdose krever symptomatisk behandling slik som assistert ventilasjon og bruk av antikonvulsive legemidler. Dialyse er av liten verdi i behandlingen av akutt overdose med lidokain eller tetrakain. På grunn av langsom systemisk absorpsjon, bør en pasient med symptomer på intoksikasjon observeres i flere timer etter behandling av disse symptomene.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: lokalanestetika, amider,
ATC-kode: N01B B52

Virkningsmekanisme

Pliapel gir overflateanestesi når den appliseres på intakt hud gjennom frigivelse av lidokain og tetrakain inn i de epidermale og dermale lagene i huden. Lidokain og tetrakain akkumuleres i området med smertereseptorer i dermis og i nerveendene. Både lidokain og tetrakain blokkerer natriumionekanaler som kreves for initiering og ledning av nerveimpulser og det resulterer i lokalanestesi. Graden av anestesi avhenger av applikasjonstiden.

Farmakodynamiske effekter

I en klinisk farmakodynamisk studie («pinprick test», N=40), ble gjennomsnittlig og median varighet av anestesen vist å være henholdsvis 9,4 og 11 timer, med en minimumsvarighet på 2 timer og maksimal estimert varighet 13 timer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten og sikkerheten til Pliapel ble evaluert i 12 fase III, randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte kliniske studier inkludert totalt 669 voksne pasienter før diverse forskjellige dermatologiske prosedyrer.

Pliapel og placebo ble applisert på 2 sammenlignbare behandlingsområder i 30 minutter før dermatologiske prosedyrer inkludert "filler" injeksjon i huden, laser-assistert hårfjerning, ikke-ablasiv laserbehandling i ansiktet, "pulse-dye" laserterapi (2 studier med 20 minutters applikasjon) og for vaskulær tilgang. Kremen ble applisert i 60 minutter før laser-assistert fjerning av tatoveringer og laser-ablasjon av vener i benet. Behandlingen med Pliapel resulterte i statistisk signifikant mindre smerter sammenlignet med placebobehandlingen i hver studie, målt ved hjelp av en 100 mm visuell analog skala (VAS) vurderet av forsøkspersonene, unntatt i studie 1 med vaskulær tilgang der effekten av Pliapel ikke ble påvist.

Tabell 1: Sammendrag av fase III kliniske studier med Pliapel

Dermatologiske prosedyrer	Antall pasienter	Pliapel gjennomsnittlig VAS (mm)	Placebo gjennomsnittlig VAS (mm)	P-verdi (Pliapel vs. placebo)
20 eller 30 minutters applikasjonstid				
"Pulsed Dye" laserbehandling (20', studie 1)	80	16	31	P<0,001
"Pulsed Dye" laserbehandling (20', studie 2)	60	16	36	P<0,001

Dermatologiske prosedyrer	Antall pasienter	Pliapel gjennomsnittlig VAS (mm)	Placebo gjennomsnittlig VAS (mm)	P-verdi (Pliapel vs. placebo)
studie 2)				
Laser-assistert hårfjerning (30')	50	23	32	P=0,017
Ikke-ablasiv laserbehandling (30', studie 1)	54	21	38	P<0,0001
Ikke-ablasiv laserbehandling (30', studie 2)	40	31	55	P<0,001
"Dermal Filler" injeksjoner (30')	70	24	37	P<0,0001
Kollagen injeksjoner (30')	52	23	40	P<0,001
Vaskulær tilgang (studie 1)	55	30	32	P=0,691
Vaskulær tilgang (studie 2)	55	16	30	P=0,004
60 minutters applikasjonstid				
Laser-assistert fjerning av tatovering (studie 1)	30	43	66	P=0,001
Laser-assistert fjerning av tatovering (studie 2)	63	39	59	P<0,0001
Laser-assistert ablasjon av leggvener	60	27	43	P<0,001

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Pliapel i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved lokalanestesi (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Den systemiske eksponeringen av de to virkestoffene avhenger av dose, applikasjonstid, hudens tykkelse (varierer mellom forskjellige deler av kroppen) og hudens tilstand.

Hos voksne ga applikasjon av 59 g Pliapel på 400 cm² i opp til 120 minutter en gjennomsnittlig peak plasmakonsentrasjon for lidokain på 139 ng/ml med en maksimal peak plasmakonsentrasjon på 220 ng/ml. Systemisk eksponering for lidokain målt som C_{max} og AUC₀₋₂₄ var proporsjonal med applikasjonsområdet, og økte med applikasjonstiden opp til 60 minutter. C_{max} var proporsjonal med prosenten av kroppsoverflaten som var dekket med 2,5 % dekning (400 cm²) i 30 minutter som ga en maksimal lidokainkonsentrasjon på ca. 60 ng/ml. Plasmanivåer av tetrakain kunne ikke måles (> 0,9 ng/ml) hos voksne.

Distribusjon

Etter intravenøs administrasjon til friske frivillige, er distribusjonsvolumet ved steady-state ca. 0,8 til 1,3 l/kg. Ca. 75 % av lidokain er bundet til plasmaproteiner (primært alfa-1-syreglykoprotein). Hvor stort distribusjonsvolumet og proteinbindingen er for tetrakain har ikke blitt klarlagt på grunn av dens raske hydrolyse i plasma.

Biotransformasjon og eliminasjon

Lidokain elimineres hovedsakelig ved metabolisme. Konvertering til monoetylglysinxylidid (MEGX) og videre til glysinxylidid (GX) medieres hovedsakelig av CYP1A2 og i mindre grad av CYP3A4. MEGX metaboliseres også til 2,6-xylidin. 2,6-xylidin metaboliseres videre av CYP2A6 til 4-hydrokxy-2,6-xylidin som utgjør hovedmetabolitten i urin (80 %) og utskilles som konjugat. MEGX har en farmakologisk aktivitet som ligner lidokain mens GX har mindre farmakologisk aktivitet.

Tetrakain gjennomgår rask hydrolyse av plasmaesteraser. Primærmetabolittene til tetrakain inkluderer para-aminobenzosyre og dietylaminøtanol, som begge har en uspesifisert aktivitet.

I hvilken grad lidokain og tetrakain metaboliseres i huden er ikke kjent. Lidokain og dets metabolitter utskilles via nyrene. Mer enn 98 % av en absorbert dose av lidokain kan gjenfinnes i urinen som metabolitter eller morsubstans. Mindre enn 10 % av lidokain utskilles uforandret i voksne og ca 20 % utskilles uforandret hos nyfødte. Den systemiske clearance er ca 8-10 ml/min/kg.

Gjennomsnittlig halveringstid for lidokain fra plasma etter intravenøs administrasjon er ca 1,8 timer. Gjennomsnittlig halveringstid for lidokain fra plasma etter 30 min topikal applikasjon av 9 g (200 cm²) av Pliapel er opptil 12,1 timer, noe som indikerer et depot av lidokain i huden med påfølgende frigivelse av legemidlet til den systemiske sirkulasjon. Halveringstid og clearance for tetrakain har ikke blitt fastlagt for mennesker, men hydrolyse i plasma er rask.

Eldre

Etter applikasjon av 31 g Pliapel på 400 cm² i 60 minutter (n = 12), var gjennomsnittlige peak plasmanivåer for lidokain 48 ng/ml for eldre pasienter (65 - 78 år). Disse nivåene er lik eller lavere enn for yngre pasienter som får tilsvarende mengder Pliapel.

Nedsatt hjerte-, nyre- og leverfunksjon

Ingen spesifikke farmakokinetiske studier ble utført hos personer med nedsatt hjerte-, nyre- eller leverfunksjon. Halveringstiden av lidokain kan økes hos pasienter med nedsatt hjerte- eller leverfunksjon. Det finnes ingen etablert halveringstid for tetrakain på grunn av den raske hydrolysen i plasma.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet.

Reproduksjonstoksitet

Lidokain: Ingen effekt ble observert på fertilitet hos hann- eller hunnrotter. I studier med embryo/føtal utvikling hos rotter og kaniner med dosering under organogenese, ble det ikke observert teratogene effekter. Imidlertid er dyrestudiene ufullstendige med hensyn på drektighet, fødsel eller postnatal utvikling.

Tetrakain: Ingen effekt ble observert på fertilitet hos rotter. I studier med embryo/føtal utvikling hos rotter og kaniner med dosering under organogenese, ble det ikke observert teratogene effekter. Ingen effekter ble observert hos avkommet til rotter behandlet med toksiske doser for moryret sent i drektigheten og amming. Siden de ikke finnes data for systemisk eksponering hos rotter kan det ikke lages en sammenligning med eksponering hos mennesker.

Lidokain og tetrakain: I studier med embryo/føtal utvikling hos rotter og kaniner med dosering under organogenese, ble det ikke observert teratogene effekter.

Gentoksisitet og karsinogenitet

Gentoksiske studier med lidokain og tetrakain var negative. Karsinogenitet har ikke blitt undersøkt for lidokain og tetrakain. Lidokain metabolitten 2,6-xyloidin har gentoksisk potensiale *in vitro*. I en karsinogenitetstudie hos rotter som ble eksponert for 2,6-xyloidin *in utero* og postnalt gjennom hele levetiden, ble det sett tumorer i nesehulen, underhuden og leveren. Den kliniske relevansen av tumorfunnene på korttids/regelmessig/topikal bruk av lidokain er ukjent. Tatt i betraktning den korte behandlingsvarigheten med Pliapel, er karsinogene effekter ikke forventet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kalsiumhydrogenfosfat, vannfri
Renset vann
Polyvinylalkohol
Parafin, hvit myk
Sorbitanmonopalmitat
Metylparahydroksybensoat (E218)
Propylparahydroksybensoat (E216)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C - 8°C), inkludert etter åpning.
Skal ikke fryses.

Når den er åpnet skal den brukes innen 3 måneder. Det anbefales at datoen den ble åpnet blir notert på pakningen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Laminert tube med HDPE-topp og en polypropylenskrukork.

Tubene inneholder 15 g eller 30 g.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ADOH B.V.
Godfried Bomansstraat 31
6543 JA Nijmegen
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

11-8378

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21.06.2012

Dato for siste fornyelse: 04.05.2017

10. OPPDATERINGSDATO

28.01.2020