

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pliaglis, 70 mg/g + 70 mg/g, krem

### 2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 gram kremu zawiera 70 mg lidokainy i 70 mg tetrakainy.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

metylu parahydroksybenzoesan (E 218) 0,5 mg/g

propylu parahydroksybenzoesan (E 216) 0,1 mg/g

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krem.

Biały lub prawie biały lepki krem.

### 4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Pliaglis stosuje się u dorosłych na nieuszkodzonej skórze w celu miejscowego znieczulenia skóry przed zabiegami dermatologicznymi.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Do stosowania u dorosłych i osób starszych:

Przy zabiegach dermatologicznych takich jak terapia pulsacyjnym laserem barwnikowym, laserowe usuwanie owłosienia, nieablacyjne laserowe odmładzanie twarzy, wypełnianie zmarszczek zastrzykami i zamykanie naczynek, Pliaglis należy stosować na nieuszkodzoną skórę nakładając warstwę o grubości ok. 1 mm na 30 minut (ok. 1,3 g kremu na 10 cm<sup>2</sup>). Po upływie wymaganego czasu maskę należy przed zabiegiem zdjąć ze skóry.

Przy zabiegach dermatologicznych takich jak laserowe usuwanie tatuażu i laserowe usuwanie żyłaków, Pliaglis należy stosować na nieuszkodzoną skórę, nakładając warstwę o grubości ok. 1 mm na 60 minut (ok. 1,3 g kremu na 10 cm<sup>2</sup>). Po upływie wymaganego czasu maskę należy przed zabiegiem usunąć ze skóry.

Powierzchnia miejsca zabiegu (cm <sup>2</sup> )	Przybliżona masa nałożonego produktu Pliaglis (g)	
10	1,3	2 x ilość leku mieszcząca się na czubku palca
50	6,5	Połowa zawartości tubki 15 g

100	13	Cała zawartość tubki 15 g
200	26	Cała zawartość tubki 30 g
400	52	Cała zawartość dwóch tubek 30 g

Maksymalna powierzchnia aplikacji kremu nie powinna przekraczać 400 cm<sup>2</sup>.

#### Oslabiona wydolność wątroby, nerek i serca

Należy zachować ostrożność, stosując Pliaglis u pacjentów z osłabioną wydolnością wątroby, nerek i serca (patrz punkt 4.4).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Pliaglis u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Pliaglis u dzieci i młodzieży.

#### Sposób podawania

Pliaglis jest lekiem do zastosowania u jednego pacjenta.

Stosuje się wyłącznie na skórę.

#### *Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego*

Przy zabiegach na twarzy produkt Pliaglis powinien być nakładany przez fachowy personel medyczny. Przy zabiegach na innych częściach ciała Pliaglis powinien być nakładany przez fachowy personel medyczny lub przez pacjentów odpowiednio poinstruowanych w zakresie właściwego sposobu stosowania produktu.

Zaleca się, aby pacjenci i personel medyczny unikali bezpośredniego kontaktu z kremem lub skórą pokrytą kremem w celu niedopuszczenia do kontaktowego zapalenia skóry.

Produktu Pliaglis nigdy nie należy nakładać palcami.

Pliaglis należy nakładać, wyłącznie używając narzędzia o płaskiej powierzchni takiego jak szpatałka lub łopatką uciskająca język.

Natychmiast po zdjęciu i usunięciu maski należy umyć ręce.

Więcej instrukcji dotyczących postępowania z produktem i usuwania go znajduje się w punkcie 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na lidokainę, tetrakainę, inne środki znieczulające typu amidowego lub estrowego, na kwas paraaminobenzoowy (znany produkt uboczny metabolizmu tetrakainy), parahydroksybenzoosan metylu (E 218), parahydroksybenzoosan propylu (E 216) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produktu Pliaglis nie należy stosować na błonie śluzowej ani na uszkodzonej lub podrażnionej skórze.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Należy unikać kontaktu z oczami. W badaniach podobnych produktów na zwierzętach zaobserwowano poważne uszkodzenia rogówki. W okolicach oczu produkt Pliaglis należy stosować z zachowaniem ostrożności. Jeśli produkt Pliaglis dostanie się do oczu, należy natychmiast przepłukać oko wodą lub roztworem soli fizjologicznej i chronić je do odzyskania czucia.

Po zdjęciu maski z produktu Pliaglis jej resztki powinny zostać starannie starte wacikiem.

Powierzchni poddanej działaniu produktu Pliaglis nie należy przykrywać opatrunkiem okluzyjnym przed usunięciem go ze skóry.

Produktu Pliaglis nie należy nakładać na czas dłuższy niż zalecany w punkcie 4.2.

Mogą wystąpić rzadkie reakcje alergiczne lub rzekomoanafilaktyczne na lidokainę, tetrakainę lub inne składniki produktu Pliaglis. Tetrakaina może być związana z częstszym występowaniem takich reakcji niż lidokaina. Patrz punkt 4.8.

Stwierdzono związek kilku środków znieczulenia miejscowego, w tym tetrakainy, z methemoglobinemią. Ryzyko methemoglobinemii jest największe u pacjentów z wrodzoną lub idiopatyczną methemoglobinemią.

Nie ma obserwacji dotyczących methemoglobinemii w badaniach nad produktem Pliaglis. Należy jednak zachować ostrożność, aby dawkowanie, miejsca aplikacji i czas aplikacji produktu były zgodne z zaleceniami dla określonej grupy pacjentów.

Wykazano, że lidokaina powstrzymuje rozwój wirusów i bakterii. Nie ustalono oddziaływania kremu z lidokainą i tetrakainą na śródskórne zastrzyki żywych szczepionek, dlatego nie zaleca się stosowania kremu przed wstrzyknięciem żywej szczepionki.

Należy zachować ostrożność przy stosowaniu produktu Pliaglis u pacjentów z osłabioną wydolnością wątroby, nerek lub serca, a także u osób o zwiększonej wrażliwości na oddziaływanie lidokainy i tetrakainy na układ krążenia np. u osób z chorobą o ostrym przebiegu lub osłabionych.

Pacjenci powinni zachować szczególną ostrożność, aby uniknąć przypadkowych urazów skóry (poprzez drapanie, pocieranie lub ekspozycję na ekstremalne temperatury), kiedy znajdują się pod wpływem miejscowego znieczulenia wywołanego działaniem produktu Pliaglis.

Pliaglis zawiera parahydroksybenzoesan metylu (E 218) i parahydroksybenzoesan propylu (E 216), które mogą spowodować reakcje alergiczne (możliwe, że z opóźnieniem).

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Należy uwzględnić ryzyko dodatkowej toksyczności ogólnoustrojowej przy stosowaniu produktu Pliaglis u pacjentów przyjmujących leki przeciwwarytmiczne klasy I (takie jak chinidyna, dizopiramid, tokainid i meksyletyna) oraz leki przeciwwarytmiczne klasy III (np. amiodaron) lub inne leki zawierające substancje znieczulenia miejscowego. Przy prawidłowym stosowaniu produktu Pliaglis interakcje są mało prawdopodobne, ponieważ po miejscowym zastosowaniu produktu Pliaglis w zalecanych dawkach (patrz punkt 5.2) w osoczu znajdują się jedynie niewielkie stężenia lidokainy i tetrakainy.

Pacjenci przyjmujący leki związane z wywołaną przez leki methemoglobinemią takie jak fonamidy, naftalen, azotany i azotyny, nitrofurantoina, nitrogliceryna, nitroprusydek sodu, prymachina i chinina są narażeni na większe ryzyko rozwoju methemoglobinemii.

Gdyby produkt Pliaglis miał być stosowany równolegle z innymi lekami zawierającymi lidokainę i/lub tetrakainę, należy uwzględnić łączną dawkę ze wszystkich leków.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Brak lub mała ilość danych dotyczących stosowania produktu Pliaglis podczas ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu tetrakainy na funkcje rozrodcze. W przypadku lidokainy badania na zwierzętach są niewystarczające do ustalenia, czy występuje toksyczny wpływ na funkcje rozrodcze (patrz punkt 5.3). Przy stosowaniu produktu Pliaglis u kobiet ciężarnych należy zachować ostrożność.

### Karmienie piersią

Lidokaina i tetrakaina wydzielają się z ludzkim mlekiem, jednak przy zalecanych dawkach produktu Pliaglis spodziewane jest jedynie niewielkie oddziaływanie na noworodki/niemowlęta karmione piersią.

Dlatego Pliaglis można stosować podczas karmienia piersią, pod warunkiem że produkt nie jest aplikowany na piersi.

### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu stosowania lidokainy i tetrakainy na płodność u ludzi.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu lidokainy i tetrakainy na zmiany płodności.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu Pliaglis na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Pliaglis nie wpływa lub wpływa w nieistotnym stopniu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

Lokalne reakcje skórne w miejscu aplikacji były bardzo częstymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych nad produktem Pliaglis, ale były na ogół łagodne i miały przejściowy charakter. Działania niepożądane wymienione poniżej obejmują zarówno związane z leczeniem zdarzenia niepożądane oraz rumień, obrzęk skóry i odbarwienie skóry mierzone według skali oceny reakcji skórnych. Działaniem niepożądanym, które wystąpiło u ponad 10% pacjentów, był rumień i odbarwienie skóry. Obrzęk skóry był częstym działaniem niepożądanym. Wszystkie inne działania niepożądane wystąpiły u mniej niż 1% pacjentów.

Działania niepożądane przedstawione w tabeli poniżej zostały sklasyfikowane według układów i narządów oraz częstości z zastosowaniem następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Większość działań niepożądanych wymienionych w tabeli poniżej wystąpiła w miejscu aplikacji kremu.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane, w tym objawy tolerancji miejscowej				
	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10000 do < 1/1000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu nerwowego				Parestezja	
Zaburzenia oka				Obrzęk powieki	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rumień Odbarwienie skóry	Obrzęk skóry	Świąd Ból skóry	Bładość Uczucie pieczenia skóry Opuchnięcie twarzy Złuszczenie skóry Podrażnienie skóry	Pokrzywka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Ból		

Mogą wystąpić rzadkie reakcje alergiczne lub rzekomoanafilaktyczne na lidokainę i tetrakainę lub inne składniki produktu Pliaglis. Patrz punkt 4.4.

Po właściwym zastosowaniu produktu Pliaglis, występowanie ogólnoustrojowych niepożądanych reakcji jest mało prawdopodobne, gdyż wchłanianie dawki lidokainy i tetrakainy (patrz punkt 5.2) są małe.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwi to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks: +48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie produktu Pliaglis jest mało prawdopodobne, ale objawy zatrucia ogólnoustrojowego będą miały podobny charakter do tych, jakie obserwuje się po podaniu innych środków znieczulenia miejscowego, tj. objawy pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego oraz, w ciężkich przypadkach, hamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego i hamowanie czynności mięśnia sercowego.

W przypadku przedawkowania należy umieścić pacjentów pod ścisłą obserwacją. Ciężkie objawy neurologiczne (napady padaczkowe, hamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego) mogą się zaczynać przy stężeniu lidokainy w osoczu na poziomie zaledwie 1000 ng/ml. Toksyczny poziom lidokainy (> 5000 ng/ml) powoduje zatrucie ośrodkowego układu nerwowego, w tym ryzyko ataków padaczkowych. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe takie jak wspomagana wentylacja i substancje o działaniu spazmolitycznym. Dializa ma znikomą wartość w leczeniu ostrego przedawkowania lidokainy lub tetrakainy. Ze względu na wolne wchłanianie leku, pacjenta z objawami zatrucia należy obserwować przez kilka godzin po zastosowaniu leczenia tych objawów.

## **5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: środki do znieczulenia miejscowego; amidy  
Kod ATC: N01BB52

#### Mechanizm działania

Produkt Pliaglis powoduje miejscowe znieczulenie skóry po nałożeniu na nieuszkodzoną skórę poprzez uwalnianie lidokainy i tetrakainy do warstwy epidermalnej i dermalnej skóry ze skumulowaniem lidokainy i tetrakainy w obszarze receptorów bólu i zakończeń nerwowych w skórze. Zarówno lidokaina, jak i tetrakaina blokują kanały przepływu jonów sodowych niezbędne do zainicjowania i przekazywania impulsów, co prowadzi do znieczulenia miejscowego. Stopień znieczulenia zależy od czasu aplikacji leku.

#### Rezultat działania farmakodynamicznego

W klinicznym badaniu farmakodynamicznym (test ukłucia szpilką, N=40), średnia i mediana czasu znieczulenia wyniosły odpowiednio 9,4 i 11 godzin, przy minimalnym czasie znieczulenia wynoszącym 2 godziny i maksymalnym szacowanym czasie znieczulenia wynoszącym 13 godzin.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Pliaglis były oceniane w 12 randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych z użyciem placebo badaniach klinicznych III fazy prowadzonych na 600 dorosłych pacjentach przed różnymi zabiegami dermatologicznymi.

Pliaglis i placebo zastosowano na 2 porównywalnych powierzchniach przez 30 minut przed zabiegami dermatologicznymi, w tym wypełniania zmarszczek zastrzykami, laserowego usuwania owłosienia, nieablacyjnego laserowego odmładzania twarzy, terapii pulsacyjnym laserem barwnikowym (2 badania z aplikacją produktu na 20 min.) i zamykania naczynek. Krem nałożono na 60 minut przed laserowym usuwaniem tatuażu i laserowym usuwaniem żyłaków. Zastosowanie produktu Pliaglis wykazało statystycznie istotne mniejsze odczuwanie bólu niż w przypadku użycia placebo w każdym badaniu (z wyjątkiem zabiegu zamykania naczynek w badaniu 1), mierzone z wykorzystaniem wizualnej skali analogowej (VAS) o długości 100 mm, na której pacjenci zaznaczali poziom odczuwanego bólu.

Tabela 1: Podsumowanie III fazy badań klinicznych produktu Pliaglis

Zabieg dermatologiczny	Liczba pacjentów	Średnia wartość VAS dla Pliaglis (mm)	Średnia wartość VAS dla placebo (mm)	Poziom istotności (wartość P) (Pliaglis wobec placebo)
Aplikacja produktu na 20 lub 30 minut				
Terapia pulsacyjnym laserem barwnikowym (20', badanie 1)	80	16	31	P<0,001
Terapia pulsacyjnym laserem barwnikowym (20', badanie 2)	60	16	36	P<0,001
Laserowe usuwanie owłosienia (30')	50	23	32	P=0,017
Nieablacyjne laserowe odmładzanie twarzy (30', badanie 1)	54	21	38	P<0,0001
Nieablacyjne laserowe odmładzanie twarzy (30', badanie 2)	40	31	55	P<0,001
Wypełnianie zmarszczek zastrzykami (30')	70	24	37	P<0,0001
Wstrzykiwanie kolagenu (30')	52	23	40	P<0,001
Zamykanie naczynek (badanie 1)	55	30	32	P=0,691
Zamykanie naczynek (badanie 2)	55	16	30	P=0,004
Aplikacja produktu na 60 minut				
Laserowe usuwanie tatuażu (badanie 1)	30	43	66	P=0,001
Laserowe usuwanie tatuażu (badanie 2)	63	39	59	P<0,0001
Laserowe usuwanie żyłaków	60	27	43	P<0,001

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań nad produktem Pliaglis we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży przy znieczuleniu miejscowym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Ekspozycja organizmu na dwie substancje czynne produktu zależy od dawki, czasu aplikacji, grubości skóry (różnej w różnych częściach ciała) i stanu skóry.

U dorosłych zastosowanie 59 g produktu Pliaglis na powierzchni 400 cm<sup>2</sup> na czas do 120 minut powoduje średnie stężenie lidokainy w osoczu na poziomie 139 ng/ml przy maksymalnym stężeniu wynoszącym 220 ng/ml. Ekspozycja organizmu na lidokainę, mierzona jako C<sub>max</sub> i AUC<sub>0-24</sub>, była proporcjonalna do powierzchni aplikacji i rosła wraz z czasem aplikacji do 60 minut. Stężenie C<sub>max</sub> było proporcjonalne do procentu powierzchni ciała pokrytej produktem, gdzie pokrycie 2,5% powierzchni (400 cm<sup>2</sup>) na 30 minut powodowało maksymalne stężenie lidokainy na poziomie ok. 60 ng/ml. Stężenie tetrakainy w osoczu nie było mierzalne (< 0,9 ng/ml) u dorosłych.

## Dystrybucja

Po dożylnym podaniu u zdrowych ochotników, objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi ok. 0,8 do 1,3 l/kg. Ok. 75% lidokainy wiąże się z białkami osocza (głównie z alfa-1 kwaśną glikoproteina). Objętość dystrybucji i wiązanie białka dla tetrakainy nie zostały ustalone ze względu na jej szybką hydrolizę w osoczu.

## Biotransformacja i eliminacja

Lidokaina jest usuwana głównie w procesie metabolizmu. W przekształceniu w monoetyloglicynian ksylidyny (MEGX), a następnie w glicynian ksylidyny (GX) pośredniczy głównie CYP1A2 oraz w mniejszym stopniu CYP3A4. MEGX jest także metabolizowany do 2,6-ksylidyny. Następnie 2,6-ksylidyna jest metabolizowana przez CYP2A6 do 4-hydroksy-2,6-ksylidyny, która stanowi główny metabolit w moczu (80%) i jest z nim wydalana. MEGX ma działanie farmakologiczne podobne do lidokainy, podczas gdy GX ma słabsze działanie farmakologiczne.

Tetrakaina ulega szybkiej hydrolizie w wyniku działania esteraz w osoczu. Podstawowe metabolity tetrakainy to kwas para-aminobenzoowy i dietyloaminoetanol, obie substancje o nieustalonym działaniu.

Nie jest znany stopień, w jakim lidokaina i tetrakaina są metabolizowane w skórze. Lidokaina i jej metabolity są wydalane przez nerki. Ponad 98% wchłoniętej dawki lidokainy można odzyskać w moczu w postaci metabolitów lub leku wyjściowego. Mniej niż 10% lidokainy jest wydalane w postaci niezmetabolizowanej u dorosłych i ok. 20% jest wydalane w postaci niezmetabolizowanej u noworodków. Tempo usuwania z organizmu wynosi ok. 8–10 ml/min./kg.

Średni okres połowicznego wydalania lidokainy z osocza po podaniu dożylnym wynosi ok. 1,8 godziny. Średni okres połowicznego wydalania lidokainy z osocza po podaniu miejscowym na 30 min. 9 g (200 cm<sup>2</sup>) produktu Pliaglis wynosi do 12,1 godzin, wskazując na umieszczenie w tkance skóry porcji leku o przedłużonym działaniu, skąd następnie lek jest uwalniany do układu krążenia. Okres połowicznego wydalania i usuwania tetrakainy u ludzi nie został ustalony, jednak hydroliza w osoczu zachodzi szybko.

## Osoby starsze

Po zastosowaniu 31 g produktu Pliaglis na powierzchni 400 cm<sup>2</sup> na 60 minut (n=12), średni poziom stężenia lidokainy w osoczu u osób starszych (w wieku 65–78 lat) wyniósł 48 ng/ml. Poziom ten jest zbliżony lub niższy niż stężenie u młodszych pacjentów otrzymujących podobną ilość produktu Pliaglis.

## Oslabiona wydolność serca, nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych u osób z osłabioną wydolnością serca, nerek i wątroby. Okres połowicznego wydalania lidokainy może być wydłużony u pacjentów z zaburzeniem czynności serca lub wątroby. Okres połowicznego wydalania tetrakainy nie został ustalony ze względu na jej szybką hydrolizę w osoczu.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Niekliniczne dane wskazują brak szczególnych zagrożeń dla człowieka w oparciu o konwencjonalne badania bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności podania wielokrotnej dawki, genotoksyczności, potencjału rakotwórczego, toksycznego wpływu na funkcje rozrodcze i rozwój.

## Toksyczny wpływ na funkcje rozrodcze

Lidokaina: Nie zaobserwowano wpływu na funkcje rozrodcze u osobników męskich i żeńskich w badaniach na szczurach. W badaniach nad rozwojem zarodków/płodów u szczurów i królików przy



podawaniu produktu podczas organogenezy nie zaobserwowano wpływu teratogennego, jednak badania na zwierzętach są niepełne pod względem wpływu na ciążę, poród i rozwój po urodzeniu. Tetrakaina: Nie zaobserwowano wpływu na płodność u szczurów. W badaniach nad rozwojem zarodków/płodu u szczurów i królików przy podawaniu produktu podczas organogenezy nie zaobserwowano wpływu teratogennego. Nie zaobserwowano wpływu na potomstwo szczurów przy podawaniu toksycznej dla matki dawki produktu podczas późnej ciąży i laktacji. Ze względu na brak danych dotyczących ogólnoustrojowej ekspozycji u szczurów nie można dokonywać porównań z ekspozycją na produkt u ludzi.

Lidokaina i tetrakaina: W badaniach nad rozwojem zarodków/płodów przy podawaniu produktu podczas organogenezy nie zaobserwowano wpływu teratogennego.

### Genotoksyczność i rakotwórczość

Badania nie wykazały genotoksyczności lidokainy i tetrakainy. Rakotwórczość lidokainy i tetrakainy nie była badana. Metabolit lidokainy, 2,6-ksylidyna, wykazuje potencjał genotoksyczny *in vitro*. W badaniu rakotwórczości prowadzonym na szczurach z ekspozycją na 2,6-ksylidynę *in utero*, po narodzinach oraz w czasie życia zaobserwowano guzy w jamie nosowej, tkance podskórnej i wątrobie. Znaczenie kliniczne obserwacji dotyczących tych guzów dla stosowania lidokainy w krótkim okresie, z przerwami i miejscowo nie jest znane. Zważywszy na krótki czas stosowania produktu Pliaglis, nie przewiduje się działania rakotwórczego.

## **6 DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Wapnia wodorofosforan, bezwodny  
Woda oczyszczona  
Alkohol poliwinylowy  
Wazelina biała  
Sorbitanu monopolmitynian  
Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)  
Propylu parahydroksybenzoesan (E 216)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C), również po otwarciu opakowania.

Nie zamrażać.

Po otwarciu opakowanie powinno zostać zużyte w ciągu 3 miesięcy. Zalecane jest zapisanie daty otwarcia na opakowaniu.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tuba z białego laminatu z szyjką z HDPE i zakrętką z PP. Tuby zawierają 15 g lub 30 g produktu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### **7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Egis Pharmaceuticals PLC  
Keresztúri út 30-38  
1106 Budapeszt  
Węgry

#### **8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

20451

#### **9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2012.07.31

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2016.12.09

#### **10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2022.05.02