

Pliaglis 70 mg/g + 70 mg/g Creme

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pliaglis 70 mg/g + 70 mg/g Creme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Gramm Creme enthält 70 mg Lidocain und 70 mg Tetracain.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218) 0,5 mg/g
Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216) 0,1 mg/g

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme

Weiß bis weißgraue visköse Creme.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Pliaglis ist angezeigt bei Erwachsenen zur dermalen Lokalanästhesie auf intakter Haut vor dermatologischen Eingriffen.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Zur Anwendung bei Erwachsenen und älteren Patienten:

Für dermatologische Eingriffe wie zum Beispiel gepulste Farbstoff-Lasertherapie, laserassistierte Haarentfernung, nicht-ablatives Laser-Facial-Resurfacing, Dermal-Filler-Injektionen und Gefäßzugang sollte Pliaglis auf intakte Haut mit einer Dicke von ca. 1 mm über 30 Minuten aufgetragen werden (ca. 1,3 g Creme pro 10 cm²). Nach der erforderlichen Zeit muss der Film vor dem Eingriff wieder von der Haut entfernt werden.

Für dermatologische Eingriffe wie zum Beispiel laserassistierte Entfernung von Tätowierungen und Laserentfernung von Unterschenkelvenen sollte Pliaglis auf intakte Haut mit einer Dicke von ca. 1 mm über 60 Minuten aufgetragen werden (ca. 1,3 g Creme pro 10 cm²). Nach der erforderlichen Zeit muss der Film vor dem Eingriff wieder von der Haut entfernt werden.

Siehe Tabelle

Die maximale Applikationsfläche sollte 400 cm² nicht überschreiten.

Eingeschränkte Leber-, Nieren- und Herzfunktion

Pliaglis sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit eingeschränkter Leber-, Nieren- und Herzfunktion (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pliaglis bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht belegt. Die Anwendung von Pliaglis bei Kindern und Jugendlichen wird daher nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Pliaglis ist für die Anwendung bei nur einem einzigen Patienten vorgesehen. Nur zur Anwendung auf der Haut.

Fläche des Behandlungsbereichs (cm ²)	Ungefähres Gewicht der aufgetragenen Pliaglis-Menge (g)	
10	1,3	2 Fingerspitzen-Einheiten
50	6,5	Halber Inhalt einer 15 g-Tube
100	13	Vollständiger Inhalt einer 15 g-Tube
200	26	Vollständiger Inhalt einer 30 g-Tube
400	52	Vollständiger Inhalt von zwei 30 g-Tuben

Vorsichtsmaßnahmen, die vor der Handhabung oder der Anwendung des Arzneimittels zu ergreifen sind

Für Eingriffe am Gesicht sollte Pliaglis von medizinischem Fachpersonal aufgetragen werden. Für Eingriffe an anderen Körperbereichen sollte Pliaglis von medizinischem Fachpersonal oder Patienten aufgetragen werden, die bezüglich der Applikationstechnik sachgerecht unterwiesen wurden.

Patienten und medizinischem Fachpersonal wird empfohlen, direkten Kontakt mit der Creme oder der mit der Creme bedeckten Haut zu vermeiden, um eine Kontaktdermatitis zu vermeiden.

Pliaglis sollte nie mit den Fingern aufgetragen werden.

Pliaglis sollte nur mit einem flachen Gegenstand, wie zum Beispiel einem Spatel oder einem Zungenspatel, aufgetragen werden.

Unmittelbar nach dem Entfernen und Beseitigen des Films sollten die Hände gewaschen werden.

Weitere Anweisungen zur Handhabung und Beseitigung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Lidocain, Tetracain, andere Anästhetika vom Amid- oder Ester-Typ, Para-Aminobenzoesäure (ein bekanntes Nebenprodukt des Tetracain-Stoffwechsels), Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218), Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Pliaglis sollte nicht auf Schleimhäuten oder auf geschädigter oder gereizter Haut angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Augenkontakt ist zu vermeiden. Bei tierexperimentellen Prüfungen mit ähnlichen Produkten wurden schwere Hornhautläsionen beobachtet. Pliaglis sollte in der Umgebung der Augen mit Vorsicht angewendet werden. Falls Pliaglis mit dem Auge in Kontakt gelangt, sollte dieses sofort mit Wasser oder Natriumchloridlösung gespült und bis zum Wiedererlangen des Gefühls geschützt werden.

Nach dem Entfernen des Pliaglis-Films sollten alle Filmreste sorgfältig mit einer Kompresse abgewischt werden.

Der behandelte Bereich sollte nicht okkludiert werden, bevor Pliaglis von der Haut entfernt wird.

Pliaglis sollte nicht länger angewendet werden als in Abschnitt 4.2 empfohlen.

Es können seltene allergische oder anaphylaktoide Reaktionen im Zusammenhang mit Lidocain, Tetracain oder anderen Bestandteilen in Pliaglis auftreten. Tetracain kann mit einer höheren Inzidenz solcher Reaktionen einhergehen als Lidocain. Siehe Abschnitt 4.8.

Mehrere Lokalanästhetika, darunter Tetracain, sind mit Methämoglobinämie in Verbindung gebracht worden. Das Risiko einer Methämoglobinämie ist für Patienten mit kongenitaler oder idiopathischer Methämoglobinämie am größten.

In den Studien mit Pliaglis gab es keine Berichte über Methämoglobinämie. Es ist jedoch Vorsicht geboten, um sicherzustellen, dass die Dosierungen, die Applikationsbereiche und die Applikationsdauer mit denen übereinstimmen, die für die vorgesehene Population empfohlen werden.

Es wurde gezeigt, dass Lidocain virales und bakterielles Wachstum hemmt. Der Effekt von Lidocain und Tetracain Creme auf intradermale Injektionen von Lebendimpfstoffen wurde nicht untersucht. Daher wird nicht empfohlen, das Arzneimittel vor der Injektion von Lebendimpfstoffen anzuwenden.

Pliaglis ist bei Patienten mit eingeschränkter Leber-, Nieren- oder Herzfunktion sowie bei Patienten mit erhöhter Empfindlichkeit gegenüber systemischen Wirkungen von Lidocain und Tetracain auf den Kreislauf, zum Beispiel bei akut erkrankten oder geschwächten Personen, mit Vorsicht anzuwenden.

Die Patienten müssen ganz besonders darauf achten, unbeabsichtigte Hautverletzungen (durch Kratzen, Reibung oder Exposition gegenüber extremen Temperaturen) zu vermeiden, solange die lokalanästhetischen Effekte von Pliaglis anhalten.

Pliaglis enthält Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218) und Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216), die allergische Reaktionen (möglicherweise Spätreaktionen) hervorrufen können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Wenn Pliaglis bei Patienten angewendet wird, die Klasse-I-Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Disopyramid, Tocainid und Mexiletin) und Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron) erhalten oder andere Arzneimittel, die Wirkstoffe zur Lokalanästhesie enthalten, ist das Risiko zusätzlicher syste-

Pliaglis 70 mg/g + 70 mg/g Creme

mischer Toxizität zu bedenken. Wechselwirkungen nach sachgerechter Anwendung von Pliaglis sind unwahrscheinlich, da nach topischer Anwendung von Pliaglis in empfohlenen Dosierungen nur niedrige Konzentrationen von Lidocain und Tetracain im Plasma nachweisbar sind (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten, die Arzneimittel einnehmen, welche mit einer medikamentös ausgelösten Methämoglobinämie assoziiert sind, wie Sulfonamide, Naphthalin, Nitrate und Nitrite, Nitrofurantoin, Nitroglycerin, Nitroprussid, Pamaquin und Chinin, weisen ein größeres Risiko für die Entwicklung einer Methämoglobinämie auf.

Falls Pliaglis gemeinsam mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, die Lidocain und/oder Tetracain enthalten, sind kumulative Dosierungen von allen Formulierungen zu bedenken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur eine begrenzte Menge von Daten für die Anwendung von Pliaglis während der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien zeigen keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen von Tetracain hinsichtlich der Reproduktionstoxizität. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien für Lidocain bezüglich der Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Bei der Anwendung bei Schwangeren ist Vorsicht geboten.

Stillzeit

Lidocain und Tetracain werden in die Muttermilch ausgeschieden; bei den empfohlenen Dosen von Pliaglis sind jedoch nur geringe Auswirkungen beim gestillten Neugeborenen/Säugling zu erwarten.

Pliaglis kann daher während der Stillzeit angewendet werden, wenn Pliaglis nicht auf der Brust angewendet wird.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität bezüglich der Anwendung von Lidocain und Tetracain beim Menschen vor.

In tierexperimentellen Studien wurde nicht nachgewiesen, dass Lidocain und Tetracain die Fertilität beeinträchtigen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Pliaglis auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Pliaglis hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Lokalisierte Hautreaktionen an der Applikationsstelle waren in klinischen Studien mit Pliaglis sehr häufige Nebenwirkungen; diese waren jedoch normalerweise leicht ausgeprägt und vorübergehend. Die nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen umfassen sowohl behandlungsbedingte Nebenwirkungen als auch Erytheme, Hautödeme und Hautverfärbungen, die anhand von Bewertungsskalen für Hautreaktionen beurteilt wurden. Nebenwirkungen an der Applikationsstelle, die bei mehr als 10 % der Patienten auftraten, waren Erytheme und Hautverfärbungen. Hautödeme waren eine häufige Nebenwirkung. Alle anderen Nebenwirkungen traten bei weniger als 1 % der Patienten auf.

Die in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Organsystemklasse und Häufigkeit unter Verwendung der folgenden Übereinkunft eingeteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Mehrzahl der in der Tabelle erwähnten Nebenwirkungen trat an der Applikationsstelle der Creme auf.

Siehe Tabelle

Seltene allergische oder anaphylaktoide Reaktionen im Zusammenhang mit Lidocain und Tetracain oder sonstigen Bestandteilen in Pliaglis können auftreten. Siehe Abschnitt 4.4.

Systemische Nebenwirkungen nach sachgemäßer Anwendung von Pliaglis sind aufgrund der kleinen Dosen von Lidocain und Tetracain, die resorbiert werden, unwahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.2).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung mit Pliaglis ist unwahrscheinlich. Anzeichen einer systemischen Toxizität werden ähnlich sein, wie sie nach Verabreichung von anderen Lokalanästhetika beobachtet werden, z. B. exzitatorische ZNS-Symptome und, in seltenen Fällen, ZNS-Dämpfung und myokardiale Dämpfung.

Falls es zu einer Überdosierung kommt, müssen die Patienten sorgfältig beobachtet werden. Schwere neurologische Symptome (Krampfanfälle, ZNS-Dämpfung) können bereits bei einer Plasmakonzentration von Lidocain von 1.000 ng/ml beginnen.

Toxische Lidocain-Spiegel (> 5.000 ng/ml) verursachen ZNS-Toxizität, einschließlich des Risikos für Krampfanfälle. Anzeichen einer Überdosierung erfordern eine symptomatische Behandlung, wie assistierte Beatmung und Spasmolytika. Dialyse ist bei der Behandlung einer Überdosierung von Lidocain oder Tetracain von geringem Wert. Aufgrund der langsamen systemischen Resorption ist ein Patient mit Toxizitätserscheinungen nach erfolgter Behandlung dieser Symptome mehrere Stunden zu beobachten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetika; Amide
ATC-Code: N01BB52

Wirkmechanismus

Pliaglis führt beim Auftragen auf intakte Haut zu einer Lokalanästhesie der Haut durch Freisetzung von Lidocain und Tetracain in die epidermalen und dermalen Hautschichten und zu einer Ansammlung von Lidocain

Organsystemklasse	Nebenwirkungen, einschließlich lokaler Verträglichkeitszeichen				
	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)	Unbekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht geschätzt werden)
Erkrankungen des Nervensystems				Parästhesien	
Augenerkrankungen				Lidödeme	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Erytheme Hautverfärbungen	Hautödeme	Pruritus Hautschmerzen	Blässe Brennendes Gefühl auf der Haut Gesichtsschwellung Hautabschälung Hautreizung	Urtikaria
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Schmerzen		

Pliaglis 70 mg/g + 70 mg/g Creme

und Tetracain im Bereich der Schmerzrezeptoren und Nervenenden der Haut. Sowohl Lidocain als auch Tetracain blockieren die für die Auslösung und Weiterleitung von Impulsen erforderlichen Natriumionenkanäle. Dadurch entsteht die lokalanästhetische Wirkung. Der Grad der Anästhesie ist von der Applikationsdauer abhängig.

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer klinischen pharmakodynamischen Studie (Pinprick-Test, n = 40) wurde die mittlere und mediane Dauer der Anästhesie mit 9,4 bzw. 11 Stunden bestimmt, mit einer Mindestdauer von 2 Stunden und einer geschätzten maximalen Dauer von 13 Stunden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pliaglis wurden in 12 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studien an insgesamt 669 erwachsenen Patienten vor verschiedenen dermatologischen Eingriffen untersucht.

Pliaglis und Placebo wurden auf 2 vergleichbaren Behandlungsarealen über 30 Minuten für dermatologische Eingriffe wie Dermal-Filler-Injektion, laserassistierte Haarentfernung, nicht-ablatives Laser-Resurfacing, gepulste Farbstoff-Laser-Therapie (2 Studien mit 20-minütiger Applikation) und für Gefäßzugang aufgetragen.

Die Creme wurde für laserassistierte Entfernung von Tätowierungen und Laserentfernung von Unterschenkelvenen über 60 Minuten aufgetragen. Die Behandlung mit Pliaglis führte in jeder Studie zu statistisch signifikant weniger Schmerzen im Vergleich zur Placebobehandlung (mit Ausnahme von Studie 1, Gefäßzugang, für den die Wirksamkeit von Pliaglis nicht gezeigt wurde), gemessen mittels einer 100 mm langen Visuellen Analogskala (VAS) und Beurteilung durch die Patienten.

Siehe Tabelle 1

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat auf die Verpflichtung zur Vorlage der Ergebnisse zu Studien mit Pliaglis in allen pädiatrischen Gruppierungen bei Lokalanästhesie ver-

zichtet (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Die systemische Exposition der beiden Wirkstoffe ist abhängig von der Dosis, der Applikationsdauer, der Hautdicke (variiert je nach Körperbereich) und vom Hautzustand.

Bei Erwachsenen führt die Applikation von 59 g Pliaglis auf einer Fläche von 400 cm² für bis zu 120 Minuten zu einer mittleren maximalen Plasmakonzentration von Lidocain von 139 ng/ml mit einer maximalen Plasmaspitzenkonzentration von 220 ng/ml. Die systemische Exposition mit Lidocain, gemessen anhand von C_{max} und AUC₀₋₂₄, war proportional zur Applikationsfläche und nahm mit der Applikationsdauer bis 60 Minuten zu. C_{max} war proportional zum Prozentsatz der abgedeckten Körperoberfläche; dabei führten 2,5 % Abdeckung (400 cm²) über 30 Minuten zu einer maximalen Lidocain-Konzentration von ungefähr 60 ng/ml. Die Plasmaspiegel von Tetracain waren bei Erwachsenen nicht messbar (< 0,9 ng/ml).

Verteilung:

Nach intravenöser Anwendung bei gesunden Freiwilligen beträgt das Steady-state-Verteilungsvolumen ca. 0,8 bis 1,3 l/kg. Ca. 75 % Lidocain sind an Plasmaproteine gebunden (vorwiegend Alpha-1-saures Glykoprotein). Aufgrund der schnellen Hydrolyse im Plasma wurden das Verteilungsvolumen und die Proteinbindung für Tetracain nicht ermittelt.

Biotransformation und Elimination:

Lidocain wird hauptsächlich über den Stoffwechsel ausgeschieden. Die Umwandlung in Monoethylglycinexylidid (MEGX) und weiter zu Glycinexylidid (GX) wird vorwiegend durch CYP1A2 und zu einem geringeren Ausmaß durch CYP3A4 vermittelt. MEGX wird auch zu 2,6-Xylidin metabolisiert. 2,6-Xylidin wird durch CYP2A6 weiter zu 4-Hydroxy-2,6-xylidin metabolisiert, das den Hauptmetaboliten im Urin (80 %) bildet und als Konjugat ausgeschieden wird. MEGX

besitzt eine ähnliche pharmakologische Aktivität wie Lidocain; GX zeigt dagegen eine geringere pharmakologische Aktivität.

Tetracain unterliegt einer raschen Hydrolyse durch Plasmaesterasen. Die Hauptmetaboliten von Tetracain sind u. a. Para-Aminobenzoensäure und Diethylaminoethanol; beide Stoffe weisen eine nicht spezifizierte Aktivität auf.

Das Ausmaß der Metabolisierung von Lidocain und Tetracain in der Haut ist nicht bekannt. Lidocain und seine Metaboliten werden über die Nieren ausgeschieden. Mehr als 98 % der resorbierten Lidocaindosis finden sich im Urin als Metaboliten oder als Ausgangssubstanz. Weniger als 10 % Lidocain werden bei Erwachsenen unverändert ausgeschieden und ungefähr 20 % werden bei Neugeborenen unverändert ausgeschieden. Die systemische Clearance beträgt ca. 8–10 ml/min/kg.

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Lidocain aus dem Plasma nach intravenöser Anwendung beträgt annähernd 1,8 Stunden. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Lidocain aus dem Plasma nach 30-minütiger topischer Applikation von 9 g (200 cm²) Pliaglis beträgt bis zu 12,1 Stunden, was auf ein Depot von Lidocain in der Haut mit nachfolgender Freisetzung des Arzneimittels in den systemischen Kreislauf hinweist. Die Halbwertszeit und Clearance für Tetracain wurde bei Menschen nicht ermittelt, die Hydrolyse im Plasma erfolgt jedoch rasch.

Ältere Patienten

Nach Anwendung von 31 g Pliaglis auf 400 cm² über 60 Minuten (n = 12), betragen die mittleren Spitzenkonzentration von Lidocain 48 ng/ml bei älteren Patienten (65–78 Jahre). Diese Konzentrationen sind ähnlich oder niedriger als diejenigen von jüngeren Patienten, die ähnliche Mengen Pliaglis erhalten.

Eingeschränkte Herz-, Nieren- und Leberfunktion

Es wurden keine spezifischen pharmakokinetischen Studien bei Patienten mit eingeschränkter Herz-, Nieren- und Leberfunktion durchgeführt. Die Halbwertszeit von Lidocain

Tabelle 1: Zusammenfassung von klinischen Phase-III-Studien mit Pliaglis

Dermatologischer Eingriff	Anzahl der Patienten	Pliaglis mittlerer VAS-Wert (mm)	Placebo mittlerer VAS-Wert (mm)	p-Wert (Pliaglis vs. Placebo)
20 oder 30 Min. Applikation				
Gepulste Farbstoff-Laser-Therapie (20', Studie 1)	80	16	31	p < 0,001
Gepulste Farbstoff-Laser-Therapie (20', Studie 2)	60	16	36	p < 0,001
Laserassistierte Haarentfernung (30')	50	23	32	p = 0,017
Nicht-ablatives Laser-Resurfacing (30', Studie 1)	54	21	38	p < 0,0001
Nicht-ablatives Laser-Resurfacing (30', Studie 2)	40	31	55	p < 0,001
Dermal-Filler-Injektionen (30')	70	24	37	p < 0,0001
Kollagen-Injektionen (30')	52	23	40	p < 0,001
Gefäßzugang (Studie 1)	55	30	32	p = 0,691
Gefäßzugang (Studie 2)	55	16	30	p = 0,004
60 Min. Applikation				
Laserassistierte Entfernung von Tätowierungen (Studie 1)	30	43	66	p = 0,001
Laserassistierte Entfernung von Tätowierungen (Studie 2)	63	39	59	p < 0,0001
Laserassistierte Entfernung von Unterschenkelvenen	60	27	43	p < 0,001

Pliaglis 70 mg/g + 70 mg/g Creme

ist bei Herz- oder Leberfunktionsstörungen möglicherweise erhöht. Aufgrund der schnellen Hydrolyse im Plasma wurde keine Halbwertszeit für Tetracain ermittelt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktionstoxikologie

Lidocain: Es wurden keine Wirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität bei Ratten festgestellt. In Studien zur embryonalen/fetalen Entwicklung bei Ratten und Kaninchen mit Gabe während der Organogenese wurden keine teratogenen Wirkungen beobachtet. Tierexperimentelle Studien sind jedoch unvollständig in Bezug auf den Einfluss auf Schwangerschaft, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Tetracain: Bei Ratten wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet. In Studien zur embryonalen/fetalen Entwicklung bei Ratten und Kaninchen mit Gabe während der Organogenese wurden keine teratogenen Wirkungen beobachtet. Bei Jungtieren von Ratten, deren Mütter während der Spätphase der Trächtigkeit und der Laktationsperiode Tetracain erhielten, wurden auch bei maternaltoxischen Dosen keine Wirkungen beobachtet. Da keine kinetischen Daten zur systemischen Exposition bei Ratten vorliegen, ist eine vergleichende Expositionsabschätzung für den Menschen nicht möglich.

Lidocain und Tetracain: In Studien zur embryonalen/fetalen Entwicklung mit Gabe während der Organogenese wurden keine teratogenen Wirkungen festgestellt.

Genotoxizität und Karzinogenität

Genotoxizitätsstudien für Lidocain und Tetracain waren negativ. Die Karzinogenität von Lidocain und Tetracain wurde nicht untersucht. Der Lidocain-Metabolit 2,6-Xylidin weist in vitro ein genotoxisches Potential auf. In einer Karzinogenitätsstudie an Ratten mit Exposition gegenüber 2,6-Xylidin in utero sowie postnatal während ihrer gesamten Lebenszeit wurden Tumore in der Nasenhöhle, in der Subkutis und in der Leber beobachtet. Die klinische Relevanz der Tumorbefunde bei kurzfristigem/intermittierendem/topischem Gebrauch von Lidocain ist nicht bekannt. Unter Berücksichtigung der kurzen Behandlungsdauer mit Pliaglis werden allerdings keine karzinogenen Wirkungen erwartet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumhydrogenphosphat, Gereinigtes Wasser, Poly(vinylalkohol), Weißes Vaseline, Sorbitanpalmitat, Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218), Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C), auch nach dem Öffnen. Nicht einfrieren.

Nach dem Öffnen innerhalb von 3 Monaten verwendbar. Es wird empfohlen das Datum des Öffnens auf der Verpackung zu vermerken.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Laminierte Tube mit einem HDPE-Kopf und einer Polypropylen- Schraubverschlusskappe.

Die Tuben enthalten 15 g oder 30 g.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CROMA-PHARMA GmbH
Industriezeile 6
2100 Leobendorf Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

84728.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

04.07.2012

Datum der Verlängerung der Zulassung:

18.11.2016

10. STAND DER INFORMATION

05/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält eine Zubereitung aus Stoffen, deren Kombination in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt