

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pliaglis 70mg/g + 70mg/g crema

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 gramo de crema contiene 70 mg de lidocaína y 70 mg de tetracaína.

Excipiente (s) con efecto conocido:

Parahidroxibenzoato de metilo (E218) 0,5 mg/g

Parahidroxibenzoato de propilo (E216) 0,1 mg/g

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Crema.

Crema viscosa blanca a blanquecina.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Pliaglis está indicado en adultos para producir una anestesia local dérmica sobre la piel intacta antes de procedimientos dermatológicos.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Para uso en adultos y pacientes de edad avanzada:

Para procedimientos dermatológicos, tales como terapia con láser de colorante pulsado, depilación con láser, remodelación facial con láser no ablativo, inyecciones de relleno dérmico y el acceso vascular, Pliaglis debe aplicarse sobre la piel intacta, a un espesor de aproximadamente 1 mm, durante 30 minutos (aproximadamente 1,3 g de crema por cada 10 cm<sup>2</sup>). Después de este tiempo, debe eliminarse la película de crema de la piel antes de comenzar el procedimiento.

Para los procedimientos dermatológicos tales como eliminación de tatuajes con láser, y la ablación de venas de las piernas con láser, Pliaglis debe aplicarse sobre la piel intacta a un espesor de aproximadamente 1 mm, durante 60 minutos (aproximadamente 1,3 g de crema por cada 10 cm<sup>2</sup>). Después de este tiempo debe eliminarse la película de crema de la piel antes de comenzar el procedimiento.

Área de superficie de la zona de tratamiento (cm <sup>2</sup> )	Cantidad aproximada de Pliaglis aplicada (g)	
10	1,3	2 unidades del tamaño de la yema de los

		dedos
50	6,5	La mitad de un tubo de 15g
100	13	Contenido total de un tubo de 15g
200	26	Contenido total de un tubo de 30g
400	52	Contenido total de dos tubos de 30g

El área máxima de aplicación no debe sobrepasar los 400 cm<sup>2</sup>.

*Trastornos hepáticos, renales y cardíacos*

Pliaglis debe utilizarse con cuidado en pacientes con alteraciones hepáticas, renales o cardíacas (ver sección 4.4).

*Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Pliaglis en niños y adolescentes hasta 18 años. Por lo tanto, el uso de Pliaglis no está recomendado en niños ni adolescentes.

### Forma de administración

Pliaglis es para uso individual en un único paciente.

Exclusivamente para uso cutáneo.

*Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento*

Para los procedimientos faciales, Pliaglis debe ser aplicado por profesionales sanitarios. Para procedimientos en cualquier otra parte del cuerpo, Pliaglis debe ser aplicado por profesionales sanitarios o por los pacientes si han sido debidamente entrenados en la técnica adecuada de aplicación.

Se recomienda a los pacientes y a los profesionales sanitarios, que eviten el contacto directo con la crema o con la piel cubierta por la crema, para así prevenir una dermatitis de contacto.

Pliaglis no debe aplicarse nunca con los dedos.

Pliaglis debe aplicarse siempre con una herramienta de superficie plana como una espátula o un depresor de lengua.

Las manos deben lavarse inmediatamente después de retirar y desechar la película de crema.

Para ver más instrucciones sobre la manipulación y eliminación de este medicamento, ver la sección 6.6.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a la lidocaína, la tetracaína, otros anestésicos de tipo amida o éster, al ácido aminobenzoico (un conocido producto secundario del metabolismo de la tetracaína), al parahidroxibenzoato de metilo (E218), al parahidroxibenzoato de propilo (E216) o a cualquiera de los demás excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pliaglis no debe utilizarse sobre membranas mucosas o sobre la piel erosionada o irritada.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Debe evitarse el contacto con los ojos. Se observaron lesiones córneas severas en los ensayos de animales con productos similares. Pliaglis debe utilizarse con precaución en las zonas próximas a los ojos. Si Pliaglis entrara en contacto con los ojos, éstos deben enjuagarse inmediatamente con agua o solución de cloruro sódico, y protegerlos hasta que recuperen la sensibilidad.

Después de retirar la película de Pliaglis, debe eliminarse con cuidado con una gasa cualquier residuo que pudiera quedar.

El área tratada no debe ocluirse antes de eliminar Pliaglis de la piel.

Pliaglis no debe aplicarse durante un tiempo superior al recomendado en la sección 4.2.

Pueden aparecer reacciones alérgicas raras o reacciones anafilactoides asociadas a la lidocaína, tetracaína u otros ingredientes de Pliaglis. La tetracaína puede estar asociada con una mayor incidencia de esas reacciones que la lidocaína. Ver sección 4.8.

Varios anestésicos locales, incluyendo la tetracaína, se han asociado con la metahemoglobinemia. El riesgo de metahemoglobinemia es mayor en pacientes con metahemoglobinemia congénita o idiopática.

No se notificaron casos de metahemoglobinemia en los ensayos con Pliaglis. Sin embargo, se debe tener cuidado y asegurarse de que las dosis, áreas de aplicación y duración de la aplicación son consistentes con las recomendadas, para la población a la que va destinado.

Se ha demostrado que la lidocaína inhibe el crecimiento viral y bacteriano. No se ha determinado el efecto de la crema de lidocaína y tetracaína sobre las inyecciones intradérmicas de vacunas vivas. Por lo tanto, no se recomienda su uso antes de la inyección de vacunas vivas.

Pliaglis debe utilizarse con precaución en pacientes con alteraciones renales, hepáticas o cardíacas y en sujetos con sensibilidad elevada a los efectos circulatorios sistémicos de la lidocaína y la tetracaína, como los pacientes muy enfermos o debilitados.

Los pacientes deben tener un cuidado adicional para evitar traumas involuntarios en la piel (al rascarse, frotarse o exponerse a temperaturas extremas), mientras estén bajo los efectos anestésicos de Pliaglis.

Pliaglis puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo (E218) y parahidroxibenzoato de propilo (E216).

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones.

Debe tenerse en cuenta el riesgo de toxicidad sistémica adicional cuando se aplica Pliaglis a pacientes que están recibiendo medicamentos antiarrítmicos de clase I (tales como la quinidina, disopiramida, tocainida y mexiletina) y medicamentos antiarrítmicos de clase III (por ej. amiodarona) u otros productos que contengan anestésicos locales. Las interacciones con el uso adecuado de Pliaglis son poco probables, dado la reducida concentración de lidocaína y tetracaína que se observa en el plasma tras la administración tópica de Pliaglis, a las dosis recomendadas (ver sección 5.2).

Los pacientes que están tomando medicamentos asociados con metahemoglobinemia inducida por fármacos, tales como fonamidas, naftaleno, nitratos y nitritos, nitrofurantoína, nitroglicerina, nitroprusida, pamaquina, y quinina, tienen un mayor riesgo de desarrollar metahemoglobinemia.

Si Pliaglis tiene que utilizarse concomitantemente con otros productos que contienen lidocaína y/o tetracaína, debe considerarse la dosis acumulada de todas las formulaciones.

## 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

No hay datos o éstos son limitados, relativos al uso de Pliaglis en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren que la tetracaína produzca efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Los estudios en animales son insuficientes para la lidocaína en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se debe tener precaución cuando se utilice en mujeres embarazadas.

### Lactancia

La lidocaína y la tetracaína se excretan en la leche materna, pero con las dosis recomendadas de Pliaglis, se prevé que los efectos sobre los recién nacidos / lactantes sean muy bajos.

Por lo tanto, Pliaglis puede utilizarse durante la lactancia, siempre que no se aplique sobre el pecho.

### Fertilidad

No existen datos de fertilidad con el uso de lidocaína y tetracaína en humanos.

La lidocaína y la tetracaína no mostraron alteraciones en la fertilidad en estudios en animales.

## 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de Pliaglis en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Pliaglis no tiene influencia, o es insignificante, sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

## 4.8. Reacciones adversas

En los ensayos clínicos con Pliaglis, se observaron de manera muy frecuentes reacciones localizadas en la piel en el lugar de aplicación, pero fueron generalmente leves y de naturaleza transitoria. Los efectos adversos que se detallan a continuación incluyen reacciones adversas relacionadas con el tratamiento y el eritema, edema en la piel y decoloración de la piel, todas evaluadas según las escalas de evaluación de reacciones cutáneas. En más del 10% de pacientes, se observaron reacciones adversas en el lugar de la aplicación, que fueron en forma de eritema y decoloración de la piel. El edema de la piel fue una reacción adversa frecuente. Todas las demás se observaron en menos del 1% de los pacientes.

Las reacciones adversas, presentadas en la siguiente tabla, se clasifican según la Clasificación de Órganos del Sistema y la frecuencia, utilizando los siguientes términos: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles). La mayoría de reacciones adversas mencionadas en la siguiente tabla ocurrieron en el lugar de aplicación de la crema.

Clasificación de órganos del sistema	Reacciones adversas, incluyendo signos de tolerancia local				
	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema nervioso				Parestesia	
Trastornos oculares				Edema en el párpado	
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	Eritema Decoloración de la piel	Edema en la piel	Pruritos Dolor en la piel	Palidez Sensación de quemazón en la piel Cara hinchada Descamación de la piel Irritación de la piel	Urticaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Dolor		

Pueden aparecer reacciones alérgicas raras y anafilactoides asociadas con la lidocaína y la tetracaína, u otros componentes de Pliaglis. Ver sección 4.4.

Las reacciones adversas sistémicas después del uso apropiado de Pliaglis son poco probables, debido a las pequeñas dosis de lidocaína y tetracaína que se absorben (ver sección 5.2).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Contactar: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

#### **4.9. Sobredosis**

La sobredosis con Pliaglis es poco probable, pero pueden observarse signos de toxicidad sistémica que son de naturaleza similar a los observados cuando se administran otros anestésicos locales, como son los síntomas excitantes del SNC, y en casos severos, depresión del SNC y depresión miocárdica.

Si ocurre una sobredosis, los pacientes deben someterse a estrecha vigilancia médica. Pueden aparecer síntomas neurológicos severos (ataques, depresión del SNC) a concentraciones de lidocaína en plasma tan reducidas como 1000 ng/ml. Niveles tóxicos de lidocaína (>5000ng/ml) producen toxicidad del SNC, que incluye riesgo de ataques. Los signos de sobredosis requieren tratamiento sintomático como ventilación asistida y administración de agentes espasmolíticos. La diálisis tiene escaso valor en el tratamiento de la

sobredosis aguda con lidocaína o tetracaína. Debido a la lenta absorción sistémica, un paciente con síntomas de toxicidad debe ser vigilando durante varias horas, después de cualquier tratamiento de estos síntomas.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: anestésicos, locales; amidas

Código ATC: N01BB52

#### Mecanismo de acción

Pliaglis proporciona anestesia local dérmica cuando se aplica sobre piel intacta, mediante la liberación de lidocaína y tetracaína en las capas epidérmica y dérmica de la piel, con la acumulación de lidocaína y tetracaína en el área de los receptores dérmicos del dolor y las terminaciones nerviosas. Tanto la lidocaína como la tetracaína bloquean los canales del ión sodio requeridos para el inicio y la conducción de los impulsos, produciendo una anestesia local. El grado de anestesia depende del tiempo de aplicación.

#### Efectos farmacodinámicos

En un estudio clínico farmacodinámico (prueba del alfiler, N=40), la duración de la media y la mediana de la anestesia fue de 9,4 y 11 horas, respectivamente, con una duración mínima de 2 horas y una duración máxima estimada de 13 horas.

#### Eficacia clínica y seguridad

Se evaluó la eficacia y la seguridad de Pliaglis en 12 ensayos clínicos de Fase III, aleatorizados, doble-ciego, controlados con placebo, en un total de 600 pacientes adultos, previamente a la realización de diversos procedimientos dermatológicos.

Pliaglis y el placebo se aplicaron en dos áreas de tratamiento comparables para procedimientos dermatológicos, incluyendo inyecciones de relleno dérmico, depilación con láser, láser no ablativo para remodelación, terapia con laser de colorante pulsado (2 estudios con 20 min de aplicación) y para acceso vascular. Para la eliminación de tatuajes con láser, y ablación de venas en las piernas con láser se aplicó la crema durante 60 minutos. El tratamiento con Pliaglis resultó en menos dolor, de forma estadísticamente significativa, comparado con el tratamiento con placebo en cada estudio (excepto el estudio 1 de acceso vascular). Empleando una Escala Análoga Visual (EVA) de 100 mm, evaluada por los sujetos.

Tabla 1: Resumen de los ensayos clínicos de fase III para Pliaglis

Procedimiento dermatológico	Número de pacientes	Media de Pliaglis EVA (mm)	Media del placebo EVA (mm)	Valor -p (Pliaglis vs. placebo)
<b>Aplicación de 20 ó 30 min</b>				
Terapia con laser de colorante pulsado (20', estudio 1)	80	16	31	P<0,001
Terapia con laser de colorante pulsado (20', estudio 2)	60	16	36	P<0,001
Depilación láser (30')	50	23	32	P=0,017
Remodelación con láser no-ablativo (30', estudio 1)	54	21	38	P<0,0001
Remodelación con láser no-ablativo (30', estudio 2)	40	31	55	P<0,001
Inyecciones de relleno dérmico (30')	70	24	37	P<0,0001
Inyecciones de colágeno (30')	52	23	40	P<0,001
Acceso vascular (estudio 1)	55	30	32	P=0,691
Acceso vascular (estudio 2)	55	16	30	P=0,004
<b>Aplicación durante 60 min</b>				
Eliminación de tatuajes con láser (estudio 1)	30	43	66	P=0,001
Eliminación de tatuajes con láser (estudio 2)	63	39	59	P<0,0001
Ablación de venas de las piernas con láser	60	27	43	P<0,001

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios de Pliaglis en todos los subgrupos de la población pediátrica, en relación a la anestesia local (ver la sección 4.2 para información sobre el uso en pediatría).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

La exposición sistémica a los dos principios activos depende de la dosis, la duración de la aplicación, el espesor de la piel (que es variable según las diferentes partes del cuerpo) y el estado de la piel.

En adultos, la aplicación de 59g de Pliaglis sobre 400 cm<sup>2</sup> hasta durante 120 minutos, produce un pico de la media de la concentración plasmática de lidocaína de 139ng/ml, con un pico máximo concentración plasmática de 220ng/ml. La exposición sistémica a la lidocaína, medida por la C<sub>max</sub> y AUC<sub>0-24</sub> fue proporcional al área de aplicación, y aumentó con el tiempo de aplicación de hasta 60 minutos. La C<sub>max</sub> fue proporcional al porcentaje de área de superficie corporal cubierta. Con un 2,5% de cobertura (400 cm<sup>2</sup>)

durante 30 minutos, se produjo una concentración máxima de lidocaína de aproximadamente 60ng/ml. Los niveles en plasma de tetracaína no fueron medibles (<0,9ng/ml) en adultos.

### Distribución

Después de la administración intravenosa a voluntarios sanos, el volumen de distribución en el estado de equilibrio, fue aproximadamente de 0,8 a 1,3 l/kg. Aproximadamente un 75% de lidocaína se une a proteínas plasmáticas (principalmente a alfa 1-ácido glicoproteínas). No se han determinado los volúmenes de distribución y la unión a proteínas para la tetracaína, debido a su rápida hidrólisis en plasma.

### Metabolismo o Biotransformación

La lidocaína se elimina del organismo principalmente por metabolismo. La conversión a monoetilglicinexilidida (MEGX) y posteriormente a glicinexilidida (GX), se mide predominantemente por la CYP1A2 y en un grado menor por la CYP3A4. MEGX también se metaboliza a 2,6-xilidina. La 2,6-xilidina es posteriormente metabolizada por la CYP2A6 a 4-hidroxi-2,6-xilidina que constituye el principal metabolito en la orina (80%), y se excreta como conjugado. MEGX tiene una actividad farmacológica similar a la lidocaína, mientras que GX tiene una actividad farmacológica menor.

La tetracaína experimenta una rápida hidrólisis por las esterasas plasmáticas. Los metabolitos primarios de la tetracaína incluyen el ácido para-aminobenzoico y el dietilaminoetanol, teniendo ambos una actividad específica.

No se conoce exactamente el alcance metabólico a nivel cutáneo de la lidocaína y la tetracaína.

### Eliminación

La lidocaína y sus metabolitos se excretan por los riñones. Se puede recuperar más del 98% de la dosis absorbida de lidocaína en la orina en forma de metabolitos o fármaco original. Menos del 10% de la lidocaína se excreta inalterada en adultos, y aproximadamente un 20% se excreta, inalterada, en neonatos. El aclaramiento sistémico es aproximadamente de 8 – 10 ml/min/kg.

La semivida de eliminación de la lidocaína en plasma después de la administración intravenosa, es aproximadamente 1,8 horas. La media de la semivida de eliminación de la lidocaína en plasma, después de 30 min de aplicación tópica de 9g (200cm<sup>2</sup>) de Pliaglis, es de hasta 12,1 horas, lo cual indica que queda un depósito de lidocaína en la piel, con su consecuente liberación de fármaco a la circulación sistémica. La semivida, y el aclaramiento de la tetracaína no se han establecido para humanos, pero la hidrólisis en plasma es rápida.

### Pacientes de edad avanzada

Después de la aplicación de 31g de Pliaglis sobre 400cm<sup>2</sup> durante 60 minutos (n=12), la media de los picos de los niveles de lidocaína fue de 48ng/ml para los pacientes ancianos (65 - 78 años de edad). Estos niveles son similares o inferiores que los de pacientes más jóvenes que recibieron cantidades similares de Pliaglis.

### Trastornos cardíacos, renales y hepáticos

No se realizaron estudios farmacocinéticos específicos en individuos con trastornos cardíacos, renales o hepáticos. La semivida de la lidocaína puede aumentar en los pacientes con disfunción cardíaca o hepática. No se ha establecido la semivida de la tetracaína debido a su rápida hidrólisis en plasma.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios pre clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.



### Toxicidad para la reproducción

Lidocaína: No se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas en machos ni en hembras. No se observaron efectos teratogénicos en estudios de desarrollo embrio-fetal en ratas y conejos con administración durante la organogénesis. Sin embargo, los estudios en animales son incompletos respecto a los efectos sobre el embarazo, parto y desarrollo post-natal.

Tetracaína: No se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas. No se observaron efectos teratogénicos en estudios de desarrollo embrio-fetal en ratas y conejos a los que se les administró durante la organogénesis. No se observaron efectos sobre la descendencia de las ratas tratadas con una dosis tóxica para la madre durante el final de embarazo y la lactancia. Como no existen datos de la exposición sistémica en ratas, no se puede hacer una comparación con la exposición en humanos.

Lidocaína y tetracaína: No se observaron efectos teratogénicos en estudios de desarrollo embrio-fetal con administración durante la organogénesis.

### Genotoxicidad y carcinogenicidad

Los estudios de genotoxicidad para la lidocaína y la tetracaína fueron negativos. La carcinogenicidad de la lidocaína y la tetracaína no se ha estudiado. El metabolito 2,6-xilidina de la lidocaína tiene potencial genotóxico *in vitro*. En estudios de carcinogenicidad en ratas, con exposición a la 2,6 xilidina en el útero, después del nacimiento y a lo largo de su vida, se observaron tumores en la cavidad nasal, el subcutis y el hígado. La relevancia clínica de los hallazgos de tumores con uso a corto plazo/intermitente/tópico de lidocaína, es desconocida. Teniendo en cuenta la reducida duración del tratamiento con Pliaglis, no se prevén efectos carcinogénicos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Hidrógeno fosfato de calcio, anhidro  
Agua purificada,  
Alcohol polivinílico  
Parafina blanca blanda  
Monopalmitato de sorbitán  
Parahidroxibenzoato de metilo (E218)  
Parahidroxibenzoato de propilo (E216)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

2 años

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (2°C-8°C), incluso tras su apertura.

No congelar.

Una vez abierto, debe utilizarse en un plazo de 3 meses. Se recomienda anotar la fecha de apertura en el envase.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Tubo laminado con parte superior de HDPE y tapón de rosca de polipropileno.

Los tubos contienen 15g o 30g.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Industrial Farmacéutica Cantabria, S.A.

Ctra. Cazoña-Adarzo s/n

39011 Santander-España

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

76.730

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Octubre 2012/Noviembre 2017

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

08/2014