

PLIAGLIS[®]
(lidocaína + tetracaína)

Galderma Brasil Ltda

CREME

70 mg/g + 70 mg/g

PLIAGLIS®
lidocaína + tetracaína

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Creme contendo lidocaína (70mg/g) e tetracaína (70mg/g), em bisnagas plásticas laminadas de 15 e 30 gramas.

USO DERMATOLÓGICO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada g contém:

lidocaína.....	70,0 mg
tetracaína.....	70,0 mg
veículoq.s.p.....	1 g

Excipientes: fosfato de cálcio dibásico, água purificada, álcool polivilínico, petrolato branco, palmitato de sorbitana, metilparabeno e propilparabeno.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para produzir anestesia dérmica local na pele intacta:

- Antes de procedimentos dermatológicos menores (por exemplo: terapia com *pulsed dye laser*, remoção de pelos a laser, resurfacing facial com laser não ablativo, injeção de preenchedores dérmicos e de colágeno e acesso vascular)
- Antes de procedimentos dermatológicos maiores (por exemplo: remoção de tatuagem com laser e ablação de veias das pernas com laser).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Para o desenvolvimento clínico do medicamento Pliaglis® Creme foram classificados procedimentos dermatológicos maiores e menores, de acordo com a intensidade da dor associada ao tratamento, sendo os procedimentos menores os menos dolorosos; e os maiores os mais dolorosos.

Em um estudo para a avaliação da eficácia para procedimentos menores, utilizou-se um desenho paralelo, prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Pliaglis® e placebo foram aplicados diretamente sobre a área de tratamento designada com uma espessura uniforme de aproximadamente 1 mm (~ 1g por 10cm²); o ativo e o controle foram aplicados de acordo com suas instruções do rótulo (tabela 1).

Tabela 1

SCP-42-05 (N=79)		
n (Pliaglis®/Placebo)	42/38	
Período de aplicação	20 min.	
Escala Visual Analógica (EVA) de Dor	Pliaglis® Placebo p-Valor	16,4 30,9 0,0008 ^c
% de sujeitos de pesquisa com anestesia adequada	Pliaglis® Placebo p-Valor	90% 59% 0,0016 ^d
% de sujeitos de pesquisa que utilizariam o <i>peel</i> novamente	Pliaglis® Placebo p-Valor	90% 65% 0,0069 ^d

Após 20 minutos de aplicação, os resultados do uso de Pliaglis® foram estatisticamente mais eficazes para proporcionar uma anestesia local em tratamentos dermatológicos menores, quando comparados aos resultados do placebo.

Um estudo adicional de Fase 3, controlado por placebo, avaliando Pliaglis® para indução de anestesia dérmica local, anterior ao procedimento dermatológico maior também produziu pontuações EVA de intensidade da dor que foram significativamente menores após o uso de Pliaglis® em comparação ao placebo (Tabela 2). Além disso, um número significativamente maior de sujeitos de pesquisa relatou que Pliaglis® forneceu alívio adequado da dor para o procedimento quando comparado ao placebo. As avaliações secundárias (a avaliação da dor de acordo com o Investigador e adequação de anestesia) produziram o mesmo padrão de resultados com Pliaglis® como as pontuações primárias VAS em comparação ao placebo.

Tabela 2

SCP-43-05 (N=62)		
Nº de sujeito de pesquisas (Pliaglis®/Placebo)	62/62	
Escala Média de VAS	Pliaglis® Placebo p-Valor	39,1 58,6 <0,0001a
% de sujeitos de pesquisa com alívio da dor	Pliaglis® Placebo p-Valorb	53% 18% <0,0001a
% de sujeitos de pesquisa que utilizariam o medicamento em estudo novamente	Pliaglis® Placebo p-Valorb	55% 13% <0,0001b

Em suma, os dados demonstram claramente a eficácia do medicamento Pliaglis® (após 60 minutos de aplicação) para proporcionar anestesia local tópica clinicamente significativa anterior ao procedimento dérmico maior em uma variedade de locais do corpo em sujeito de pesquisas adultos e geriátricos

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas: Pliaglis® Creme fornece anestesia cutânea local quando aplicado na pele intacta pela liberação de lidocaína e tetracaína nas camadas epidérmicas e dérmicas da pele com o acúmulo de lidocaína e tetracaína na região dos receptores de dor e terminações nervosas. Ambas as lidocaína e tetracaína bloqueiam os canais de íons sódio necessários para o início e a condução de impulsos, resultando em anestesia local. O grau de anestesia depende do tempo de aplicação.

Em um estudo farmacodinâmico (teste de alfinetada, N=40), a média e a mediana da duração da anestesia ocorreram em 9,4 e 11 horas, respectivamente, com uma duração mínima de 2 horas e uma duração máxima estimada de 13 horas.

Propriedades farmacocinéticas:

Absorção: A exposição sistêmica das duas substâncias ativas depende da dose, da duração da aplicação, da espessura da pele (que é variável entre as diferentes partes do corpo) e da condição da pele.

Em adultos, a aplicação de 59 g de Pliaglis® Creme em 400 cm² por até 120 minutos produz uma média de pico de concentração plasmática igual a 139 ng/ml, com um pico máximo de concentração plasmática igual a 220 ng/ml. A exposição sistêmica a lidocaína, medida por C_{máx} e AUC₀₋₂₄, foi proporcional à área de aplicação e aumentou com o tempo de aplicação até 60 minutos.

C_{máx} foi proporcional à porcentagem da área de superfície corporal coberta, com cobertura de 2,5% (400 cm²) por 30 minutos, produzindo uma concentração plasmática máxima de lidocaína de aproximadamente 60 ng/ml. Os níveis plasmáticos de tetracaína não são mensuráveis em adultos (<0,9 ng/ml).

Distribuição: Após a administração intravenosa em voluntários saudáveis, o volume de distribuição no estado estacionário é de aproximadamente 0,8 a 1,3 l/kg. Aproximadamente 75% da lidocaína se ligam a proteínas do plasma (principalmente à alfa-1-glicoproteína ácida). O volume de distribuição e de ligação a proteínas não foram determinados para a tetracaína por sua rápida hidrólise no plasma.

Metabolismo e Eliminação: A lidocaína é extensivamente metabolizada. A conversão à monoetilglicinexilidida (MEGX) e depois à glicinexilidida (GX) é predominantemente mediada pela CYP1A2 e em uma extensão menor pela CYP3A4. MEGX é também metabolizada a 2,6-xilidina. 2,6-xilidina é metabolizada pela CYP2A6 a 4-hidróxi-2,6-xilidina que constitui o principal metabólito na urina (80%) e é excretado na forma conjugada. MEGX possui atividade farmacológica semelhante à lidocaína, enquanto que GX possui menos atividade farmacológica.

A tetracaína passa por rápida hidrólise por estearases do plasma. Os metabólitos primários da tetracaína incluem ácido para-aminobenzóico e dietilaminoetanol, ambos com atividade inespecífica.

A extensão do metabolismo na pele de lidocaína e tetracaína não é conhecida. A lidocaína e seus metabólitos são excretados pelos rins. Mais de 98% da dose absorvida de lidocaína pode ser recuperada na urina como metabólitos ou fármaco. Menos de 10% da lidocaína é excretada inalterada em adultos e aproximadamente 20% é excretada inalterada em neonatos. O clearance sistêmico é aproximadamente 8 – 10 ml/min/kg.

A meia-vida média de eliminação da lidocaína do plasma, após administração intravenosa é aproximadamente 1,8 horas. A meia-vida média de eliminação da lidocaína do plasma, após administração tópica de 9 g (200cm²) por 30 minutos é aproximadamente 12,1 horas, o que indica o decaimento de lidocaína na pele e consequente liberação do ativo na circulação sistêmica. A meia-vida e o clearance para tetracaína não foram estabelecidos em humanos, porque a hidrólise no plasma é rápida.

Idosos: Após aplicação de 31 g de Pliaglis® Creme em 400cm² por 60 minutos (n=6), os picos médios dos níveis plasmáticos de lidocaína foram 48 ng/ml em pacientes idosos (65 a 78 anos). Estes níveis são semelhantes ou menores do que aqueles encontrados em pacientes mais jovens recebendo quantidades similares de Pliaglis® Creme.

Pacientes com comprometimento cardíaco, hepático e renal: Nenhum estudo farmacocinético específico foi conduzido em indivíduos com comprometimento cardíaco, hepático e renal. A meia-vida da lidocaína pode ser maior em pacientes com disfunções cardíaca ou hepática. A meia-vida da tetracaína não foi estabelecida devido a sua rápida hidrólise no plasma.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade a lidocaína, a tetracaína, a outros anestésicos de tipos amida ou éster, ao ácido para-aminobenzóico (um subproduto conhecido do metabolismo da tetracaína), ao metilparabeno, ao propilparabeno ou a qualquer um dos outros excipientes.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos de idade.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Somente para uso externo.

Pliaglis® Creme não deve ser usado em membranas mucosas ou em pele irritada ou ferida.

O contato com os olhos deve ser evitado. Pliaglis® Creme deve ser utilizado com cautela na região próxima aos olhos. Se houver contato com os olhos, estes devem ser lavados imediatamente com água ou solução de cloreto de sódio e devem ser protegidos até que a sensação de desconforto cesse.

Qualquer resíduo de película deve ser cuidadosamente retirado com uma compressa, após a remoção da película de Pliaglis® Creme.

Apesar da aplicação prolongada não estar associada à absorção sistêmica contínua de lidocaína ou tetracaína, devido à secagem do creme, Pliaglis® Creme não deve ser aplicado por mais tempo do que o recomendado no item 8. POSOLOGIA.

Reações alérgicas ou anafiláticas raras associadas à lidocaína, tetracaína ou a qualquer outra substância de Pliaglis® Creme podem ocorrer. A tetracaína pode estar associada com uma maior incidência de tais reações do que a lidocaína.

Muitos anestésicos locais, incluindo a tetracaína, foram associados à metemoglobinemia. O risco de metemoglobinemia é alto para pacientes com metemoglobinemia idiopática ou congênita.

Não houve relatos de metemoglobinemia nos estudos clínicos de Pliaglis® Creme. Entretanto, deve-se ter cautela para assegurar que posologia, áreas de aplicação, e duração da aplicação são consistentes com aquelas recomendadas para a população destinada.

A lidocaína possui propriedades bactericidas e antivirais em concentrações entre 0,5 a 2%. Dessa forma, a efetividade de vacinas intradérmicas (por exemplo, BCG) deve ser cuidadosamente monitorada.

Pliaglis® Creme deve ser utilizado com cautela em pacientes com comprometimento hepático, renal ou cardíaco, e em indivíduos com sensibilidade aumentada a efeitos circulatórios sistêmicos da lidocaína e da tetracaína, como os doentes agudos ou debilitados.

Pacientes devem ter cuidado maior para evitar traumas e feridas na pele (coçar, esfregar ou expor a temperaturas extremas), enquanto estiverem sob os efeitos anestésicos de Pliaglis® Creme.

Pliaglis® Creme contém metilparabeno e propilparabeno, que podem causar reações alérgicas.

Gravidez: Não há dados do uso de Pliaglis® Creme em mulheres grávidas. Entretanto, lidocaína e tetracaína têm sido amplamente utilizadas para anestesia obstétrica. Há dados limitados do uso de ambas as drogas durante o primeiro trimestre de gravidez. Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos da tetracaína em relação à toxicidade reprodutiva. Estudos em animais com lidocaína são insuficientes em relação à toxicidade reprodutiva (ver item 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Deve-se ter cautela quando Pliaglis® Creme for aplicado em mulheres grávidas.

Lactação: Nenhum efeito em lactentes é esperado, uma vez que baixas concentrações de lidocaína e tetracaína são encontradas no plasma após administração tópica das doses recomendadas de Pliaglis® Creme.

Fertilidade: Não há dados de fertilidade para o uso de lidocaína e tetracaína em humanos. Estas substâncias não causaram alteração na fertilidade em estudos com animais.

Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas: nenhum estudo dos efeitos de Pliaglis® Creme na habilidade de dirigir ou operar máquinas foi realizado. Pliaglis® Creme possui influência nula ou insignificante na habilidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O risco de toxicidade sistêmica adicional deve ser considerado quando Pliaglis® Creme for aplicado em pacientes sob tratamento de medicamentos antiarrítmicos classe I (como quinidina, disopiramida, tocainida e mexiletina) e classe III (por exemplo, amiodarona) ou outros produtos com agentes anestésicos locais. Interações após o uso adequado de Pliaglis® Creme são incomuns, uma vez que baixas concentrações de lidocaína e tetracaína são encontradas no plasma após a administração tópica das doses recomendadas (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Pacientes sob tratamento de medicamentos associados à metemoglobinemia, como as fonamidas, naftaleno, nitratos e nitritos, nitrofurantoína, nitroglicerina, nitroprussiato, primaquina, e quinina têm um risco maior de desenvolver metemoglobinemia.

Se Pliaglis® Creme for utilizado concomitantemente com outros produtos com lidocaína e/ou tetracaína, as doses cumulativas de todas as formulações devem ser consideradas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Pliaglis® Creme deve ser mantido sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C). Não congelar. Uma vez retirado da geladeira, Pliaglis® Creme não deve ser refrigerado novamente. Deve ser armazenado em temperatura abaixo de 25°C e deve ser utilizado por até 3 meses. **É recomendado que a data da retirada da geladeira seja anotada na embalagem.**

Este medicamento é válido por 24 meses a contar da sua data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Pliaglis® Creme é um creme viscoso de cor branca a esbranquiçada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para uso em adultos (incluindo idosos).

Modo de administração

Pliaglis® Creme deve ser somente aplicado com um instrumento de superfície plana, como uma espátula ou um abaixador de língua. Pliaglis® Creme não deve ser aplicado com os dedos.

As mãos devem ser cuidadosamente lavadas depois de manusear este medicamento.

A área tratada **NÃO** deve ser coberta com curativos ou ataduras (occlusão).

Para procedimentos dermatológicos menores, Pliaglis® Creme deve ser aplicado na pele intacta com uma espessura de aproximadamente 1 milímetro (mm) por 30 minutos (aproximadamente 1,3 gramas de creme por 10 cm²). Depois do tempo necessário, a película deve ser retirada da pele antes do procedimento.

Para procedimentos dermatológicos maiores, Pliaglis® Creme deve ser aplicado na pele intacta com uma espessura de aproximadamente 1 milímetro (mm) por 60 minutos (aproximadamente 1,3 gramas de creme por 10 cm²). Depois do tempo necessário, a película deve ser retirada da pele antes do procedimento.

Após o tempo adequado de aplicação, o creme seco irá formar uma película suave na pele. Pliaglis® Creme pode ser removido segurando uma borda da película e puxando-a da pele.

A película deve ser descartada imediatamente após a remoção. A película deve ser descartada como lixo hospitalar e não deve ser jogado em sanitários ou em redes de esgoto, por conter quantidades concentradas de substâncias.

A área tratada deve ser limpa com uma compressa para retirar qualquer resíduo da película.
As mãos devem ser lavadas imediatamente após a remoção e descarte da película.

Área de superfície do local de tratamento (cm²)	Quantidade aproximada a ser utilizada de Pliaglis® Creme (g)
10	1,3
80	11
100	13
200	26
400	52

A área máxima de aplicação não deve ser maior do que 400cm².

Pacientes com comprometimento cardíaco, hepático e renal

Pliaglis® Creme deve ser usado com cautela em pacientes com comprometimento cardíaco, hepático e renal (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de Pliaglis® Creme em crianças menores de 18 anos não foram estabelecidas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações cutâneas localizadas na área de aplicação foram eventos adversos muito comuns nos estudos clínicos com Pliaglis® Creme, mas foram em geral leves e de natureza transitória. Os efeitos indesejáveis listados abaixo incluem tanto os eventos adversos relacionados aos tratamentos e eritema, edema e descoloração da pele, ponderados em escalas de avaliação da reação da pele. O efeito adverso no local da aplicação que ocorreu em mais de 10% dos pacientes foi eritema e descoloração da pele. O edema da pele foi um evento adverso comum. Todos os outros eventos adversos ocorreram em menos de 1% dos pacientes.

Uma lista dos eventos adversos observados em estudos clínicos com Pliaglis® Creme é apresentada abaixo. A maioria deles ocorreu no local de aplicação do creme.

Reação muito comum (> 1/10): eritema, descoloração da pele.

Reação comum (> 1/100 e <1/10): edema.

Reação incomum (> 1/1.000 e <1/100): prurido, dor na pele, sensação de dor no local de aplicação.

Reação rara (<1/1.000): palidez, sensação de ardência, inchaço, descamação, irritação, parestesia, edema de pálpebra.

Poucos casos de urticária também foram relatados como eventos adversos em experiência pós-mercado.

Reações alérgicas ou anafiláticas associadas com lidocaína e tetracaína ou outras substâncias em Pliaglis® Creme podem ocorrer, mesmo que não tenham sido relatadas nos estudos clínicos com Pliaglis® Creme.

Eventos adversos sistêmicos após o uso apropriado de Pliaglis® Creme não são comuns, devido às baixas dosagens de lidocaína e tetracaína que são absorvidas.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova associação no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa.index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A superdose com Pliaglis® Creme é incomum, porém sintomas de toxicidade sistêmica serão naturalmente similares àqueles observados após a administração de anestésicos locais, por exemplo, sintomas excitatórios do Sistema Nervoso Central (SNC) e, em casos graves, depressão do miocárdio e do SNC.

Se ocorrer superdose, os pacientes devem ser cuidadosamente observados. Sintomas neurológicos severos (convulsões, depressão do SNC) podem ocorrer com concentração de lidocaína igual a 1000 ng/ml. Níveis tóxicos de lidocaína (>5000 ng/ml) causam toxicidade do SNC, incluindo risco de convulsões. Os sintomas de superdose requerem tratamento sintomático como ventilação assistida e agentes antiespasmódicos. A diálise é desnecessária no tratamento de superdose aguda de lidocaína ou tetracaína. Devido à absorção sistêmica lenta, um paciente com sintomas de toxicidade deve ser observado por diversas horas após qualquer tratamento para estes sintomas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.2916.0070

Farm. Resp: Dra. Carla Sapiensa Justino – CRF-SP nº 31.358

Registrado e importado por:

GALDERMA BRASIL LTDA.

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, km 9

Condomínio Tech Town

13186-904 - Hortolândia – SP

CNPJ 00.317.372/0004-99

Fabricado por:

LABORATOIRES GALDERMA

Zone Industrielle de Montdésir

74540 Alby-sur-Chéran

França

Atendimento ao Consumidor

0800 337 6286

callcenter.br@galderma.com

Lote, fabricação e validade: vide cartucho

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (03/09/2014)



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens da Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
27/06/2014	0509140143	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N.A.	N.A.	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	27/06/2014	N.A.	VPS	Creme contendo lidocaína (70mg/g) e tetracaína (70mg/g), em bisnagas plásticas laminadas de 15 e 30 gramas.
29/08/2014		Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	Dados de contatos da empresa para profissionais.	VPS	Creme contendo lidocaína (70mg/g) e tetracaína (70mg/g), em bisnagas plásticas laminadas de 15 e 30 gramas.