

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrPLIAGLIS^{MD}

Lidocaïne-tétracaïne, crème

(lidocaïne à 7 % et tétracaïne à 7 %)

Anesthésique topique pour analgésie dermique

SCIENCES DE LA PEAU CRESCITA INC.
2805 Place Louis-R.-Renaud
Laval, Québec
H7V 0A3

Date de préparation:
04 décembre 2012

Date de révision:
22 novembre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 258007

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE.....	15
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	19
INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION.....	19
FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
ESSAIS CLINIQUES	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	22
TOXICOLOGIE	23
RÉFÉRENCES	26
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	29

PrPLIAGLIS^{MD}

lidocaïne-tétracaïne, crème

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / concentration	Ingrédients non médicinaux
Topique	Crème / lidocaïne à 7 % tétracaïne à 7 %	Alcool polyvinylique, eau purifiée, hydrogénophosphate de calcium (anhydre), monopalmitate de sorbitan, paraffine (blanche, molle), parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La crème PLIAGLIS (lidocaïne à 7 % et tétracaïne à 7 %) est indiquée chez l'adulte pour une analgésie locale de la peau intacte :

- avant les interventions dermatologiques telles que le traitement laser à colorant pulsé, l'épilation au laser, le lissage facial au laser non ablatif, les injections de produits de comblement dermique (collagène et autres), les accès vasculaires, le détatouage au laser et l'ablation des varicosités des jambes au laser.

PLIAGLIS doit être utilisé uniquement pour les indications approuvées car son innocuité et son efficacité n'ont pas été déterminées pour d'autres usages. La crème PLIAGLIS est appliquée sur des surfaces cutanées de 400 cm² ou moins pour le temps recommandé seulement. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; EFFETS INDÉSIRABLES; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.)

Gériatrie (> 65 ans)

Les études cliniques, auxquelles ont participé 110 patients de plus de 65 ans, dont 49 de plus de 75 ans, n'ont mis en évidence aucune différence en ce qui concerne l'innocuité et l'efficacité. Cependant, la possibilité d'une plus grande sensibilité chez les personnes de 65 ans et plus ne peut être écartée. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières.)

Pédiatrie (< 18 ans)

PLIAGLIS n'est pas destiné aux personnes de moins de 18 ans, car son innocuité et son efficacité dans ce groupe d'âge n'ont pas été établies.

On n'a pas étudié l'innocuité et l'efficacité de PLIAGLIS comme analgésique pour la vaccination des nourrissons (de la naissance à 15 mois) et des enfants plus âgés. D'ailleurs, l'efficacité des vaccins n'a pas été évaluée dans ce contexte.

L'innocuité et l'efficacité de PLIAGLIS n'ont pas été étudiées dans le cadre de la circoncision.

Dans un essai mené auprès d'enfants de 5 à 17 ans devant subir une ponction veineuse (prise de sang ou pose d'un cathéter intraveineux), PLIAGLIS, appliqué pendant 30 minutes, ne s'est pas révélé plus efficace qu'un placebo pour réduire la douleur associée à l'intervention.

CONTRE-INDICATIONS

La crème PLIAGLIS (lidocaïne à 7 % et tétracaïne à 7 %) est contre-indiquée dans les cas suivants :

- antécédents connus de sensibilité à la lidocaïne, à la tétracaïne ou aux anesthésiques locaux de type amide ou ester;
- hypersensibilité à l'acide para-aminobenzoïque (PABA);
- antécédents connus de sensibilité à tout autre composant du produit (énumérés sous la rubrique FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT);
- méthémoglobinémie congénitale ou idiopathique;
- interventions nécessitant l'application d'une grande quantité de PLIAGLIS sur une surface étendue du corps (plus de 400 cm²).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**Pour usage externe seulement. Non pour administration à domicile par le patient.
Utilisation exclusive en clinique.**

PLIAGLIS ne doit pas être appliqué sur des plaies ouvertes, une peau irritée ou les muqueuses : bouche, lèvres, nez, yeux, oreilles, régions génitale et anale.

Généralités

Après avoir retiré le film de crème PLIAGLIS (lidocaïne à 7 % et tétracaïne à 7 %), il faut enlever soigneusement tout résidu avec une compresse.

Même la crème séchée enlevée après le délai d'application peut contenir une forte concentration de lidocaïne et de tétracaïne. Il y a un risque d'effets indésirables graves si un enfant ou un animal de compagnie lèche ou ingère la crème PLIAGLIS, nouvellement appliquée ou résiduelle. Il est important de conserver et de jeter PLIAGLIS dans un endroit hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux familiers.

Il ne faut pas recouvrir la zone traitée avant d'enlever la crème PLIAGLIS. L'utilisation d'un pansement occlusif peut augmenter l'absorption de la lidocaïne et de la tétracaïne et entraîner de graves réactions indésirables.

PLIAGLIS ne doit pas être appliqué sur les muqueuses ni à des endroits où la barrière cutanée est rompue car ces usages n'ont pas été suffisamment étudiés. L'application sur une peau lésée ou enflammée peut donner lieu à des concentrations sanguines toxiques de lidocaïne et de tétracaïne à cause d'une plus grande absorption.

L'innocuité de plus d'une application de PLIAGLIS n'a pas été évaluée. Des doses répétées de PLIAGLIS (lidocaïne et tétracaïne) peuvent accroître les taux sanguins de lidocaïne et de tétracaïne.

PLIAGLIS est à utiliser avec prudence chez les patients qui peuvent être plus sensibles aux effets systémiques de la lidocaïne et de la tétracaïne, notamment les patients gravement malades, affaiblis, âgés ou insuffisants hépatiques graves (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

PLIAGLIS ne doit pas être appliqué plus longtemps ou sur une surface plus grande qu'il est recommandé car l'absorption de doses toxiques de lidocaïne et de tétracaïne pourrait s'ensuivre (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Système cardiovasculaire

PLIAGLIS est à administrer avec précaution chez les patients qui ont une insuffisance cardiaque et ceux qui sont plus sensibles aux effets de la lidocaïne et de la tétracaïne sur la circulation générale, comme les grands malades et les sujets affaiblis.

Hématologie

Plusieurs anesthésiants locaux, dont la tétracaïne, ont été associés à une méthémoglobinémie. Les patients qui présentent une méthémoglobinémie congénitale ou idiopathique sont le plus à risque.

Les patients qui prennent des médicaments méthémoglobinémisants (sulfamides, acétaminophène, acétanilide, colorants d'aniline, benzocaïne, chloroquine, dapsone, naphthalène, nitrates, nitrites, nitrofurantoïne, nitroglycérine, nitroprussiate, pamaquine, acide para-aminosalicylique, phénacétine, phénobarbital, phénytoïne, primaquine, quinine) sont également plus vulnérables à la survenue d'une méthémoglobinémie.

Aucun cas de méthémoglobinémie n'a été signalé au cours des essais sur PLIAGLIS. Il faut toutefois prendre garde de bien respecter les doses, la surface d'application et la période d'application recommandées pour la population visée.

Sphère hépatobiliaire

PLIAGLIS doit être utilisé avec prudence chez les patients qui ont une insuffisance hépatique ou rénale. Comme les anesthésiques locaux amides sont métabolisés par le foie, leur utilisation, surtout en applications répétées, demande de la vigilance en présence d'une hépatopathie. Chez

les patients qui ont une grave maladie du foie, la capacité réduite de métaboliser les anesthésiques locaux peut accroître le risque de concentrations plasmatiques toxiques.

Ophthalmologie

Le contact avec les yeux est à éviter. PLIAGLIS doit être appliqué avec précaution à proximité des yeux car s'il entre en contact avec la cornée, celle-ci peut s'irriter. En outre, l'abolition des réflexes protecteurs peut rendre possible l'irritation, voire l'abrasion de la cornée. S'il y a contact, il faut rincer immédiatement l'œil avec de l'eau ou une solution de chlorure de sodium et le couvrir jusqu'au retour de la sensibilité.

Les analgésiques topiques à base de lidocaïne peuvent avoir des effets ototoxiques s'ils touchent le tympan. Il faut faire attention lorsque PLIAGLIS est appliqué près de l'oreille.

Sensibilité et résistance

Les réactions allergiques ou anaphylactoïdes à la lidocaïne, à la tétracaïne ou aux autres composants de PLIAGLIS sont rares. L'incidence de ce genre de réactions serait plus élevée avec la tétracaïne qu'avec la lidocaïne.

Les anesthésiques locaux de type ester, comme la tétracaïne, sont métabolisés en dérivés du PABA par les pseudocholinestérases plasmatiques et peuvent donc causer des réactions allergiques chez les personnes sensibles au PABA.

PLIAGLIS renferme du parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle, d'où un risque d'allergie (peut-être retardée).

Fonction sexuelle et reproduction

Il n'existe aucune donnée concernant l'effet de la lidocaïne et de la tétracaïne sur la fécondité chez l'humain.

Peau

PLIAGLIS ne doit pas être appliqué sur les muqueuses ni sur la peau éraflée ou irritée.

Les patients doivent faire très attention de ne pas s'écorcher la peau (en la grattant, en la frottant ou en l'exposant à des températures extrêmes) tant que durent les effets anesthésiants de PLIAGLIS.

Réactions indésirables générales

La survenue de réactions indésirables systémiques après un usage approprié de PIAGLIS est improbable (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). Les effets indésirables de la lidocaïne et de la tétracaïne sur l'organisme entier sont semblables à ceux d'autres anesthésiques locaux de type amide ou ester : excitation ou dépression du SNC (sensation de tête légère, nervosité, appréhension, euphorie, confusion, étourdissements, somnolence, acouphène, vision floue ou double, vomissements, sensation de chaleur, de froid ou d'engourdissement, soubresauts musculaires, tremblements, convulsions, perte de connaissance, dépression et arrêt respiratoires). Les effets neuroexcitateurs peuvent être brefs ou ne pas se produire, dans lequel cas la première manifestation pourrait être une somnolence glissant vers l'inconscience.

Des signes de neurotoxicité peuvent apparaître à une concentration plasmatique de lidocaïne de seulement 1000 ng/mL.

La concentration plasmatique minimale à laquelle la tétracaïne peut avoir des effets toxiques est moins bien définie, mais elle serait beaucoup plus basse que celle de la lidocaïne. La toxicité des anesthésiants locaux administrés conjointement serait au moins additive.

Les principales manifestations cardiovasculaires sont la bradycardie, l'hypotension et le collapsus cardiovasculaire menant à l'arrêt cardiaque.

Vaccination

PLIAGLIS n'est pas indiqué comme analgésique lors de l'injection de vaccins. L'efficacité des vaccins n'a pas été évaluée dans ce contexte. La lidocaïne ayant des propriétés bactéricides et antivirales à des concentrations dépassant la fourchette de 0,5-2 %, il est possible que l'efficacité des vaccins soit compromise.

Conseils à donner aux patients

Le feuillet de renseignements pour le consommateur doit être remis au patient lorsque PLIAGLIS est dispensé ou administré.

Le médecin doit donner aux patients à qui il prescrit PLIAGLIS les instructions suivantes :

1. Même le résidu séché de PLIAGLIS enlevé après le délai d'application peut contenir une grande quantité de lidocaïne et de tétracaïne. Il y a un risque d'effets indésirables graves si un enfant ou un animal de compagnie lèche ou ingère la crème PLIAGLIS, nouvellement appliquée ou résiduelle. Il est important de ranger et jeter PLIAGLIS dans un endroit hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux familiers.
2. Ne pas utiliser PLIAGLIS en cas de sensibilité à la lidocaïne, à la tétracaïne ou à tout anesthésique local amide ou ester ou de sensibilité au PABA, au parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle ou à un composant du produit.
3. Ne pas utiliser PLIAGLIS en présence d'une méthémoglobinémie congénitale ou idiopathique.
4. Ne pas appliquer PLIAGLIS sur des surfaces de plus de 400 cm² ou pendant plus de 60 minutes (durée recommandée).
5. Ne pas appliquer PLIAGLIS sur les muqueuses, une plaie ouverte ou une peau irritée; ne pas couvrir la surface et laisser sécher.
6. Éviter d'appliquer PLIAGLIS trop près des yeux ou à l'intérieur des oreilles.
7. Faire très attention de ne pas s'écorcher la peau (en la grattant, en la frottant ou en l'exposant à des températures extrêmes) tant que durent les effets anesthésiants de PLIAGLIS.

8. Réserver PLIAGLIS pour les usages approuvés; PLIAGLIS n'est pas indiqué pour la vaccination ni chez les enfants (moins de 18 ans).

Populations particulières

PLIAGLIS est contre-indiqué en présence de méthémoglobinémie congénitale ou idiopathique (voir aussi CONTRE-INDICATIONS). Les sujets qui ont un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase sont plus exposés au risque de méthémoglobinémie médicamenteuse.

Femmes enceintes

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de PLIAGLIS durant la grossesse. La lidocaïne traverse la barrière placentaire et peut être absorbée par les tissus fœtaux. Les données concernant l'emploi des deux médicaments pendant le premier trimestre de la grossesse sont limitées.

Femmes qui allaitent

La lidocaïne passe dans le lait humain et on ne sait pas s'il en est de même pour la tétracaïne. Aucun effet sur le nourrisson n'est attendu puisque la concentration de lidocaïne et de tétracaïne dans le plasma est faible après l'administration topique de PLIAGLIS aux doses recommandées. Il faut prendre garde de ne pas appliquer PLIAGLIS sur les seins des femmes qui allaitent.

Enfants

PLIAGLIS n'est pas destiné aux personnes de moins de 18 ans car son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies dans la population pédiatrique.

On n'a pas étudié l'innocuité et l'efficacité de PLIAGLIS comme analgésique pour la vaccination des nourrissons (de la naissance à 15 mois) et des enfants plus âgés, et l'efficacité des vaccins n'a pas été évaluée dans ce contexte.

L'innocuité et l'efficacité de PLIAGLIS pour supprimer la douleur de la circoncision n'ont pas été étudiées.

Dans un essai sur des enfants de 5 à 17 ans devant subir une ponction veineuse (prise de sang ou pose d'un cathéter intraveineux), PLIAGLIS, appliqué pendant 30 minutes, ne s'est pas révélé plus efficace qu'un placebo pour réduire la douleur associée à l'intervention.

Personnes âgées (> 65 ans)

La possibilité d'une plus grande sensibilité chez certains sujets plus âgés ne peut être écartée. On ne dispose pas de données suffisantes pour pouvoir évaluer les différences quantitatives de concentrations plasmatiques de lidocaïne et de tétracaïne entre les patients gériatriques et les patients plus jeunes après l'application de PLIAGLIS.

Au cours des études sur l'administration intraveineuse, la demi-vie d'élimination de la lidocaïne était significativement plus longue chez les patients âgés (2,5 heures) que chez les patients plus jeunes (1,5 heure).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Le nombre de patients qui ont eu des réactions indésirables dans le cadre des essais cliniques contrôlés était de 740 (50 %) dans le groupe traité par la crème PLIAGLIS (lidocaïne à 7 % et tétracaïne à 7 %) (N = 1480) et de 485 (40 %) dans le groupe placebo (N = 1229).

Les effets indésirables le plus souvent rapportés dans le groupe PLIAGLIS dans les études contrôlées étaient l'érythème (42 %), la pigmentation anormale de la peau (12 %) et l'œdème cutané (8 %). La plupart des réactions indésirables étaient bénignes et passagères, mais un sujet s'est retiré d'une étude contrôlée à cause d'une sensation de brûlure à l'endroit traité et un autre a abandonné une étude ouverte à cause d'un grave œdème cutané.

Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux des réactions indésirables observés dans les études ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux obtenus dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les données sur les réactions indésirables d'un médicament provenant des essais cliniques sont utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et leur incidence approximative.

Dans le cadre des essais cliniques contrôlés, 1480 sujets ont reçu PLIAGLIS et 1229 sujets ont reçu un placebo ou un excipient. Les réactions indésirables relevées chez au moins 1 % des sujets traités par PLIAGLIS sont énumérées au tableau 1.

Tableau 1 : Effets indésirables fréquents au cours des essais cliniques contrôlés

Système / Terme privilégié	PLIAGLIS ^a N = 1480 (%)	Placebo ^b N = 1229 (%)
Peau et tissu sous-cutané		
Érythème	(42)	(34)
Pigmentation anormale de la peau	(12)	(8)
Œdème cutané	(8)	(4)

^a Englobe les formulations A, B, C de PLIAGLIS, en développement, et la formulation finale (y compris les formulations 4-88 et 5-88);

^b Inclut 100 sujets ayant reçu un excipient contrôle.

Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques (< 1 %)

Les événements indésirables moins fréquents associés à PIAGLIS au cours des essais cliniques sont énumérés au tableau 2.

Tableau 2 : Effets indésirables survenus en cours de traitement dans les essais contrôlés par placebo de brève durée

Système / Terme privilégié	PLIAGLIS ^a N = 1480 (%)	Placebo ^b N = 1229 (%)
Yeux		
Œdème palpébral	(< 0,1 %)	0
Organisme entier / Site d'administration		
Douleur	(< 1 %)	(< 1 %)
Réaction au site d'application	(< 1 %)	(< 1 %)
Système nerveux		
Paresthésie	(< 0,1 %)	0
Peau et tissu sous-cutané		
Prurit	(< 1 %)	(< 1 %)
Douleur cutanée	(< 1 %)	0
Pâleur	(< 0,1 %)	(< 0,1 %)
Sensation de cuisson	(< 0,1 %)	(< 0,1 %)
Œdème du visage	(< 0,1 %)	(< 0,1 %)
Desquamation	(< 0,1 %)	0
Irritation cutanée	(< 0,1 %)	0

^a Englobe les formulations A, B, C de PLIAGLIS, en développement, et la formulation finale (y compris les formulations 4-88 et 5-88);

^b Inclut 100 sujets ayant reçu un excipient contrôle.

Événements systémiques

Dans l'ensemble des essais, 19 sujets ont eu une réaction indésirable systémique – 15 dans le groupe PLIAGLIS et 4 dans le groupe placebo. Les effets indésirables généraux étaient plus fréquents avec PLIAGLIS (1 %) qu'avec le placebo (0,3 %). Les plus courants étaient les céphalées, les vomissements, les étourdissements et la fièvre (incidence < 1 %). On a également observé les événements suivants : syncope, nausées, confusion, déshydratation, hyperventilation, hypotension, nervosité, paresthésie, pharyngite, stupeur, pâleur et sudation.

Globalement, la survenue de réactions indésirables systémiques après un usage approprié de PLIAGLIS est improbable à cause de la faible dose absorbée (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Réactions indésirables après commercialisation

Le tableau 3 contient les événements indésirables qui ont été signalés spontanément depuis le lancement de PLIAGLIS. Les pourcentages indiqués ont été calculés en divisant le nombre d'effets indésirables signalés à la compagnie par le nombre estimatif de patients exposés au

produit au cours de la même période. L'imputabilité de PLIAGLIS dans la survenue de ces effets n'a pas été établie.

Tableau 3 : Effets indésirables signalés spontanément depuis le lancement de PLIAGLIS

Système / Terme privilégié	Fréquence			
	≥ 1 %	< 1 % et ≥ 0,1 %	< 0,1 % et ≥ 0,01 %	< 0,01%
Yeux				
Anomalie de l'épithélium cornéen				X
Douleur oculaire				X
Œdème oculaire				X
Kératite				X
Vision trouble				X
Système immunitaire				
Choc anaphylactique				X
Infections et infestations				
Kératite herpétique				X
Blessure, intoxication et complications liées au mode d'administration				
Brûlures aux yeux				X
Explorations				
Hausse de la tension artérielle				X

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude d'interactions médicamenteuses n'a été réalisée sur la crème PLIAGLIS (lidocaïne à 7 % et tétracaïne à 7 %).

PLIAGLIS étant destiné à une administration topique de brève durée, des interactions médicamenteuses métaboliques ayant une portée clinique sont moins probables à cause de la faible exposition à la lidocaïne et à la tétracaïne.

Les dérivés esters comme la tétracaïne qui sont hydrolysés en acide para-aminobenzoïque peuvent neutraliser l'activité de l'acide aminosalicylique ou des sulfamides.

La lidocaïne a potentialisé les effets curarisants du suxaméthonium (succinylcholine) dans les études chez l'humain et les études animales.

Interactions médicament-médicament

Antiarythmiques : L'utilisation concomitante d'anesthésiques locaux amides comme la lidocaïne et d'antiarythmiques accroît le risque de dépression myocardique. PLIAGLIS doit être

administré avec précaution chez les sujets qui prennent des antiarythmiques de classe I (tocainide, mexilétine) car les effets toxiques systémiques seraient additifs, voire synergiques avec la lidocaïne et la tétracaïne. La prudence s'impose lorsque des antiarythmiques de classe III sont coadministrés avec PLIAGLIS en raison du risque d'interactions pharmacodynamiques et/ou pharmacocinétiques. Les sujets sous antiarythmiques de classe III (p. ex. l'amiodarone) doivent faire l'objet d'un suivi étroit et d'une surveillance ECG, vu la possibilité que les effets cardiaques de ces médicaments et de PLIAGLIS soient additifs.

Anesthésiques locaux : Lorsque PLIAGLIS est utilisé en même temps que d'autres produits contenant des anesthésiques locaux ou des produits structurellement apparentés aux anesthésiques amides, il faut tenir compte de la quantité absorbée à partir de toutes les préparations puisque ces produits auraient des effets toxiques systémiques additifs et peut-être synergiques avec la lidocaïne et la tétracaïne.

Inhibiteurs du CYP3A4 : La lidocaïne est éliminée principalement par métabolisme hépatique, surtout par l'isoenzyme 1A2 du cytochrome P450 (CYP1A2), le CYP3A4 jouant un rôle mineur dans la formation des métabolites. Plusieurs médicaments, notamment les inhibiteurs des protéases du VIH, les macrolides, les antifongiques azolés, l'amiodarone et la cimétidine, sont des inhibiteurs du CYP3A4, qui risquent de modifier le métabolisme de la lidocaïne et d'augmenter les concentrations sériques.

La lidocaïne et la cocaïne, prises simultanément, ont des effets déprimeurs additifs sur les réponses médiées par le GABA *in vitro* et probablement des effets convulsivants synergiques.

Estérases : La tétracaïne étant métabolisée par des estérases, la prudence est de mise lorsqu'elle est administrée avec des inhibiteurs des cholinestérases (antimyasthéniques, cyclophosphamide, échothiophate, isoflurophate, thiopéta), à cause du risque accru de toxicité.

Méthémoglobinémie : Chez les patients recevant conjointement PLIAGLIS et d'autres agents méthémoglobinémisants (sulfamides, acétanilide, colorants d'aniline, benzocaïne, chloroquine, dapsonne, naphthalène, nitrates, nitrites, nitrofurantoïne, nitroglycérine, nitroprussiate, pamaquine, acide para-aminosalicylique, phénacétine, phénobarbital, phénytoïne, primaquine, quinine), PLIAGLIS peut entraîner la formation de méthémoglobine et occasionner des signes cliniques patents de méthémoglobinémie.

Interactions médicament-aliments

PLIAGLIS est pour usage topique seulement. Les interactions avec des aliments n'ont pas été évaluées.

Interactions médicament-herbes médicinales

Les interactions avec des herbes médicinales n'ont pas fait l'objet d'études.

Interactions avec des épreuves de laboratoire

Les interactions avec des épreuves de laboratoire n'ont pas fait l'objet d'études.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La crème PLIAGLIS (lidocaïne à 7 % et tétracaïne à 7 %) doit être appliquée uniquement sur la peau intacte.

Ne pas réappliquer sur la région traitée après l'intervention. Si l'intervention doit être répétée, laisser le temps à la zone traitée de guérir complètement avant d'appliquer à nouveau PLIAGLIS.

PLIAGLIS doit être appliqué à l'endroit où l'intervention sera réalisée.

Circonstances où un ajustement posologique peut être nécessaire :

- grands malades, patients âgés ou affaiblis et patients présentant une insuffisance hépatique grave, qui sont plus sensibles aux effets systémiques à cause d'une concentration sanguine accrue de lidocaïne et de tétracaïne;
- patients qui reçoivent d'autres anesthésiques locaux ou des anesthésiques locaux amides (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES);
- patients affaiblis ou chez qui l'élimination est amoindrie (il est recommandé d'appliquer sur une plus petite surface pour éviter la toxicité).

PLIAGLIS doit être utilisé uniquement pour les indications approuvées car son innocuité et son efficacité n'ont pas été déterminées pour d'autres usages. La crème PLIAGLIS est appliquée sur des surfaces cutanées de 400 cm² ou moins pour le temps recommandé seulement.

Pour adultes seulement.

- Pour des interventions dermatologiques superficielles comme l'insertion d'aiguilles (p. ex. injection de comblement dermique) ou l'épilation faciale au laser, appliquer PLIAGLIS sur la peau intacte 20 à 30 minutes avant l'intervention. Les instructions sur la quantité à appliquer se trouvent au tableau 4.
- Pour des interventions dermatologiques superficielles comme le détatouage au laser, appliquer PLIAGLIS sur la peau intacte 60 minutes avant l'intervention. Les quantités à appliquer sont indiquées aux tableaux 4 et 5.

Pour réduire le risque de toxicité systémique, ne pas excéder la quantité recommandée de crème à appliquer ni la période d'application (voir SURDOSAGE).

Dose recommandée et ajustement posologique

Pour les interventions dermatologiques peu douloureuses, appliquer une couche d'environ 1 millimètre (mm) de PLIAGLIS sur la peau intacte et laisser 20 à 30 minutes (environ 1,3 g de crème par 10 cm²). Après le délai requis, le film doit être enlevé avant l'intervention.

Pour les interventions dermatologiques plus douloureuses, appliquer une couche d'environ 1 millimètre (mm) de PLIAGLIS sur la peau intacte et laisser 60 minutes (environ 1,3 g de crème par 10 cm²). Après le délai requis, le film doit être enlevé avant l'intervention.

La quantité de crème à utiliser est déterminée par la surface de la zone à traiter (tableau 4).

Tableau 4 : Posologie et administration

Surface de la zone à traiter (cm ²)	Quantité de PLIAGLIS en longueur (cm) pour une couche de 1 mm	Quantité de PLIAGLIS en poids (g)
10	3	1,3
20	6	3
40	12	5
80	24	11
100	30	13
150	46	20
200	61	26
250	76	33
300	91	40
350	106	46
400	121	52

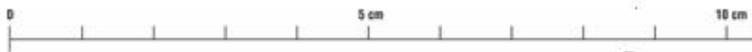


Tableau 5 : Tableau visuel comparatif

cm ²	Surface de référence
10	Environ la dimension d'une pièce de deux dollars
40	Environ la dimension d'une carte de crédit
80	Environ la dimension de deux cartes de crédit
200	Environ la dimension d'une carte postale standard
400	Environ la dimension de deux cartes postales

La surface maximale d'application ne doit pas dépasser 400 cm².

Administration

Extraire la quantité de PLIAGLIS qui correspond à la quantité requise pour assurer une bonne couverture et étaler uniformément en couche mince (environ 1 mm ou l'épaisseur d'une pièce de dix cents) sur la région cutanée à traiter à l'aide d'un outil à surface plate comme une spatule en métal ou un abaisse-langue. Après le délai recommandé et tout en s'assurant que la crème est sèche, enlever le film en saisissant un bord libre avec les doigts et en le détachant de la peau. Si le film ne se décolle pas facilement, peut-être que la crème n'est pas complètement sèche. Dans ce cas, essuyer la crème non séchée avec une compresse. Advenant une irritation ou une sensation de cuisson de la peau durant l'application, enlever PLIAGLIS immédiatement. Si la crème vient en contact avec les yeux, rincer immédiatement l'œil avec de l'eau ou une solution salée. Protéger l'œil et éviter de frotter jusqu'à ce que la sensibilité revienne.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, contacter le centre antipoison de la région.

Les effets indésirables systémiques de la lidocaïne et de la tétracaïne sont de même nature que ceux observés avec d'autres anesthésiques locaux de types amide et ester : excitation ou dépression du SNC (sensation de tête légère, nervosité, appréhension, euphorie, confusion, étourdissements, somnolence, acouphène, vision trouble ou double, vomissements, sensation de chaleur, de froid ou d'engourdissement, soubresauts musculaires, tremblements, convulsions, perte de conscience, dépression et arrêt respiratoires). Les effets neuroexcitateurs peuvent être brefs ou ne pas se produire, dans lequel cas la première manifestation pourrait être une somnolence glissant vers l'inconscience.

La toxicité des anesthésiants locaux coadministrés serait au moins additive. En l'absence d'un surdosage topique massif ou d'une ingestion, il y a lieu de considérer les autres causes des effets cliniques ou un surdosage par d'autres sources de lidocaïne, de tétracaïne ou d'autres anesthésiques. La prise en charge d'un surdosage comprend une surveillance étroite, des soins de soutien et le traitement des symptômes. La dialyse a une valeur négligeable dans le traitement d'un surdosage aigu de lidocaïne ou de tétracaïne.

Méthémoglobinémie

Une méthémoglobinémie légère se caractérise par une cyanose, une coloration gris bleuâtre ou brunâtre de la peau, surtout autour des lèvres et des lits unguéaux, que l'administration d'oxygène à 100 % n'arrive pas à corriger. Les signes cliniques peuvent aussi comprendre la pâleur et la marbrure de la peau.

Une méthémoglobinémie grave (concentration de MetHb supérieure à 25 % environ) produit des signes d'hypoxémie – dyspnée, tachycardie et dépression de la conscience.

Une méthémoglobinémie médicamenteuse est possible avec entre autres les sulfamides, l'acétanilide, les colorants d'aniline, la benzocaïne, la chloroquine, la dapsone, le naphthalène, les nitrates, les nitrites, la nitrofurantoïne, la nitroglycérine, le nitroprussiate, la pamaquine, l'acide para-aminosalicylique, la phénacétine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primaquine et la quinine.

L'acétaminophène a provoqué la formation de méthémoglobine dans les études *in vitro* et les études animales. Chez l'humain, la formation de méthémoglobine est très rare aux doses thérapeutiques et à des doses excessives d'acétaminophène.

Il faut se rappeler que PLIAGLIS est contre-indiqué chez les patients qui ont une méthémoglobinémie congénitale ou idiopathique. Les personnes présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase sont plus exposées au risque de méthémoglobinémie médicamenteuse (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La crème PLIAGLIS (lidocaïne à 7 % et tétracaïne à 7 %) est une émulsion dans laquelle la phase huileuse est un mélange eutectique 1:1 de lidocaïne à 7 % et de tétracaïne à 7 %. La lidocaïne est un anesthésique local amide et la tétracaïne, un anesthésique local ester. Toutes deux bloquent les canaux sodiques qui sont nécessaires pour la dépolarisation et la conduction nerveuse, entraînant de ce fait une anesthésie locale. Lorsqu'elle est appliquée sur la peau intacte, la crème PLIAGLIS produit une analgésie dermique locale en libérant la lidocaïne et la tétracaïne dans la peau. La migration dans l'épiderme et le derme et l'accumulation subséquente à proximité des récepteurs de la douleur et des terminaisons nerveuses du derme stabilisent la membrane neuronale et empêchent la naissance et la propagation de l'influx nerveux, ce qui produit une action anesthésique locale. La profondeur de l'analgésie dermique est fonction du temps d'application et de la dose appliquée.

Pharmacodynamie

Durée de l'analgésie : La durée de l'analgésie a été évaluée à l'aide du test de la piqûre d'aiguille administré à 40 volontaires adultes. La durée moyenne et médiane de l'analgésie a été respectivement de 9,4 et 11 heures et la durée minimale, de 2 heures, et 55 % des sujets traités par PLIAGLIS ont signalé une baisse de sensibilité au terme de la durée de 13 heures de l'étude. Le délai moyen du retour de la sensibilité était le même après les périodes d'application de 30 minutes et de 60 minutes.

Pharmacocinétique

Absorption

La quantité de lidocaïne et de tétracaïne qui est absorbée à partir de la crème PLIAGLIS est directement proportionnelle à la durée de l'application et à la surface de contact avec la peau (Tableau 6). L'application de 59 g de PLIAGLIS sur une surface de 400 cm² pendant 120 minutes chez l'adulte donne lieu à une concentration plasmatique maximale de lidocaïne de 220 ng/mL, ce qui représente 1/20 du seuil de toxicité systémique. Les concentrations plasmatiques de tétracaïne n'étaient pas mesurables (< 0,9 ng/mL). L'exposition systémique à la lidocaïne, déterminée par la C_{max} et l'ASC₀₋₂₄, était proportionnelle à la surface d'application, augmentant en fonction du temps d'application jusqu'à concurrence de 60 minutes. Les paramètres pharmacocinétiques de la lidocaïne n'étaient pas significativement différents entre les sujets âgés (≥ 65 ans) et les sujets plus jeunes (18-64 ans).

Tableau 6 : Absorption de la lidocaïne et de la tétracaïne après l'application de PLIAGLIS

PLIAGLIS (g)	Surface (cm ²)	Fourchette d'âge (ans)	n	Temps d'application (min)	Teneur en médicament (g)	C _{max} moyenne (ng/mL)	T _{max} moyen (h)
21	400	18-64	4	30	Lidocaïne 1,5	49	4,0
					Tétracaïne 1,5	< 0,9	s.o.
33	400	18-64	4	60	Lidocaïne 2,3	96	2,8
					Tétracaïne 2,3	< 0,9	s.o.
31	400	≥ 65	6	60	Lidocaïne 2,2	48	3,8
					Tétracaïne 2,2	< 0,9	s.o.

s.o. = sans objet

Distribution

Lorsque la lidocaïne est administrée par voie intraveineuse à des sujets volontaires en santé, le volume de distribution à l'état d'équilibre est de l'ordre de 0,8 à 1,3 L/kg. Aux concentrations de lidocaïne observées après l'application recommandée du produit, environ 75 % de la lidocaïne est liée aux protéines plasmatiques, principalement à l' α -1-glycoprotéine acide. À des concentrations plasmatiques beaucoup plus élevées (1 à 4 mg/mL de base libre), le taux de liaison aux protéines plasmatiques est fonction de la concentration. La lidocaïne traverse la barrière placentaire et la barrière hémato-encéphalique, vraisemblablement par diffusion passive. Une neurotoxicité peut s'observer typiquement aux alentours de 5000 ng/mL de lidocaïne, mais un petit nombre de patients afficheraient des signes de toxicité à environ 1000 ng/mL.

Le volume de distribution et la clairance plasmatique de la lidocaïne étaient réduits dans les cas d'affection hépatique et d'insuffisance cardiaque. La présence d'une maladie rénale n'a pas modifié la clairance plasmatique et le volume de distribution.

Le volume de distribution et le taux de liaison aux protéines de la tétracaïne n'ont pas été déterminés parce que celle-ci est rapidement hydrolysée dans le plasma.

Métabolisme

On ignore si la lidocaïne ou la tétracaïne sont métabolisées dans la peau. La lidocaïne est rapidement dégradée dans le foie en plusieurs métabolites, entre autres le monoéthylglycinexylidide (MEGX) et le glycinexylidide (GX), qui ont une activité pharmacologique similaire mais sont moins puissants que la lidocaïne. La principale voie métabolique de la lidocaïne, soit la N-dééthylation séquentielle en MEGX et GX, est essentiellement médiée par le CYP1A2, le CYP3A4 y contribuant à un faible degré. L'activité pharmacologique du métabolite 2,6-xylidine est inconnue.

La lidocaïne est également métabolisée par des réactions d'hydroxylation, donnant lieu à la formation de 3-hydroxylidocaïne, de 13-hydroxy-MEGX et d'autres métabolites. Après administration intraveineuse de lidocaïne, les concentrations sériques de MEGX et de GX sont respectivement 11 à 36 % et 5 à 11 % de celles de la lidocaïne. Les taux sériques de MEGX représentaient environ le tiers des concentrations sériques de lidocaïne.

La tétracaïne subit une rapide hydrolyse par des cholinestérases non spécifiques, dans le plasma et le foie. Les produits de l'hydrolyse sont l'acide *p*-aminobenzoïque et le diéthylaminoéthanol, les deux ayant une activité indéterminée.

Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique de la lidocaïne après administration intraveineuse avoisine 1,8 h. La lidocaïne et ses métabolites sont éliminés par les reins. Plus de 98 % d'une dose absorbée de lidocaïne se retrouvent dans l'urine sous forme de métabolites ou inchangée. Moins de 10 % de la lidocaïne est éliminée sous forme inchangée chez les adultes, comparativement à environ 20 % chez les nouveau-nés. La clairance totale est d'environ 8 à 10 mL/min/kg. Au cours des études sur l'administration intraveineuse, la demi-vie d'élimination de la lidocaïne était significativement plus longue chez les sujets âgés (2,5 heures) que chez les sujets plus jeunes (1,5 heure).

La demi-vie et la clairance de la tétracaïne n'ont pas été établies chez l'humain, mais l'hydrolyse dans le plasma est rapide.

Populations et situations particulières

Personnes âgées

Après l'application de 31g de PLIAGLIS sur une surface de 400 cm² pendant 60 minutes, le pic plasmatique moyen de la lidocaïne était de 48 ng/mL chez les sujets de plus de 65 ans (moyenne de 68,0 ± 3,2 ans, n = 6). Ces concentrations sont égales ou inférieures à celles que l'on retrouve chez les patients plus jeunes recevant les mêmes quantités de PLIAGLIS.

Insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, insuffisance hépatique

Aucune étude portant précisément sur la pharmacocinétique n'a été réalisée. La demi-vie de la lidocaïne peut être accrue en présence d'une insuffisance cardiaque ou hépatique. On ne connaît pas la demi-vie de la tétracaïne, celle-ci étant rapidement hydrolysée dans le plasma.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

La crème PLIAGLIS (lidocaïne à 7 % et tétracaïne à 7 %) se conserve au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C. Elle ne doit pas être congelée.

INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION

Se laver les mains après avoir manipulé la crème PLIAGLIS (lidocaïne à 7 % et tétracaïne à 7 %) et éviter le contact avec les yeux. Ne pas laisser PLIAGLIS à la portée des enfants et des animaux de compagnie durant l'utilisation, l'élimination et l'entreposage du produit.

Après le retrait de la région cutanée traitée, **jeter la crème dans un endroit où les enfants et les animaux de compagnie ne risquent pas de l'ingérer par accident**. Jeter immédiatement les tubes vides de PLIAGLIS.

FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

PLIAGLIS (lidocaïne à 7 % et tétracaïne à 7 %) est une crème anesthésique topique.

Chaque gramme de PLIAGLIS contient 70 mg de lidocaïne et 70 mg de tétracaïne. Ingrédients non médicinaux : alcool polyvinylique, eau purifiée, hydrogénophosphate de calcium (anhydre), monopalmitate de sorbitan, paraffine (molle blanche), parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle.

PLIAGLIS se présente en tubes laminés de 30 g munis d'un bouchon en polypropylène.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse (lidocaïne)

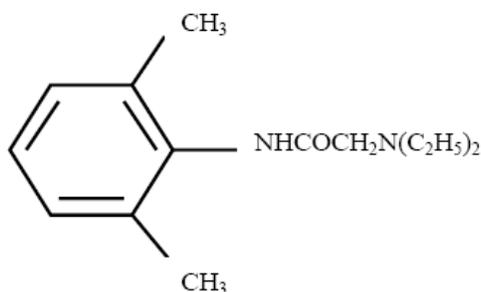
Dénomination commune : lidocaïne

Nom chimique : 2-diéthylamino-N-(2,6-diméthylphényl)-acétamide

Formule moléculaire : $C_{14}H_{22}N_2O$

Masse moléculaire : 234,3

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

La lidocaïne est une poudre cristalline blanche ou blanc cassé très soluble dans le dichlorométhane et l'éthanol (96 %), facilement soluble dans l'éther et pratiquement insoluble dans l'eau. Son point de fusion est de 66 à 70 °C.

Substance médicamenteuse (tétracaïne)

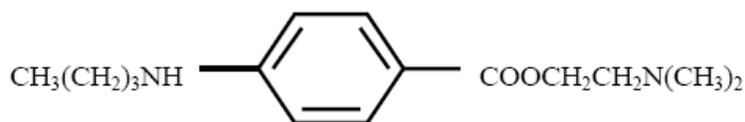
Dénomination commune : tétracaïne

Nom chimique : 4-butylaminobenzoate de 2-(diméthylamino)-éthyle

Formule moléculaire : $C_{15}H_{24}N_2O_2$

Masse moléculaire : 264,4

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

La tétracaïne est une poudre cristalline blanche peu soluble dans l'eau et facilement soluble dans l'éthanol et l'éther isopropylique. Son point de fusion est de 41 à 46 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Paramètres démographiques et structure des essais

Dans le cadre de quatre essais cliniques, des sujets adultes ont été traités avec la crème PLIAGLIS (lidocaïne à 7 % et tétracaïne à 7 %) ou un placebo ou les deux avant de subir une chirurgie dermatologique superficielle mineure ou majeure. Quatre-vingt-quatorze pour cent (94 %) des adultes traités avec PLIAGLIS et le placebo avaient entre 18 et 64 ans. Dans les deux groupes, 80 % étaient de sexe féminin et 20 % de sexe masculin. Les six types de peau (selon la classification de Fitzpatrick) étaient représentés, les types II, III et IV étant les plus fréquents.

Trois études étaient randomisées, à double insu, appariées (comparaison intra-individuelle) et contrôlées par placebo. Les sujets ont reçu une application concurrente de PLIAGLIS et de placebo sur le côté « supérieur ou droit » et le côté « inférieur ou gauche » de la zone à traiter, respectivement (études SCP 40-05, SCP 41-05, SCP 43-05). La quatrième étude (SCP 42-05) était randomisée, à double insu, parallèle (comparaison interindividuelle) et contrôlée par placebo.

PLIAGLIS et le placebo ont été appliqués pour une durée de 20 ou 30 minutes pour les injections de comblement dermique, le traitement au laser à colorant pulsé et le lissage facial au laser. Un temps d'application de 60 minutes a été employé pour le détatouage au laser. Le traitement par PLIAGLIS a produit une analgésie significativement supérieure à celle du placebo, selon une échelle visuelle analogique (EVA) de 100 mm (Tableau 7). En outre, d'après l'évaluation par l'investigateur de l'intensité de la douleur et de l'efficacité de l'anesthésie (critère de jugement secondaire), la douleur ressentie par les patients recevant PLIAGLIS était moindre que dans le groupe placebo.

PLIAGLIS a été bien toléré par les sujets soumis aux interventions dermatologiques.

Résultats

Les résultats des évaluations de la douleur par les sujets, d'après le score EVA moyen (critère de jugement primaire), sont présentés au tableau 7.

Tableau 7 : Sommaire des évaluations par les sujets de la douleur ressentie au cours d'interventions dermatologiques après l'application de PLIAGLIS et du placebo

Code de l'étude	SCP-40-05	SCP-41-05	SCP-42-05	SCP-43-05
Nombre de sujets (PLIAGLIS/placebo)	N = 70 (70/70)	N = 54 (54/54)	N = 79 (42/37)	N = 62 (62/62)
Intervention dermatologique	Injections de comblement dermique	Lissage facial au laser non ablatif	Traitement laser à colorant pulsé	Détatouage au laser
Temps d'application	30 min	30 min	20 min	60 min
Score moyen sur une échelle visuelle analogique de 100 mm				
PLIAGLIS	24,2	21,4	16,4	39,1
Placebo	37,4	38	30,9	58,6
Valeur de p	< 0,0001 ^a	< 0,0001 ^a	0,0008 ^b	< 0,0001 ^a

^atest t pour échantillons appariés; ^btest t avec deux échantillons

Dans un essai mené chez de jeunes sujets de 5 à 17 ans, l'application de PLIAGLIS 30 minutes avant une ponction veineuse (prise de sang ou pose d'un cathéter intraveineux) ne s'est pas révélée plus efficace que le placebo pour atténuer la douleur liée à l'intervention.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Après l'administration orale de 5 mg de lidocaïne à des rats, la biodisponibilité absolue, comparée à la même dose administrée par voie intraveineuse, était de 16 %. La faible biodisponibilité est attribuable à un important effet de premier passage et non à une limitation intrinsèque de l'absorption. Chez le rat, les paramètres pharmacocinétiques de la lidocaïne étaient proportionnels à la dose après l'administration intraveineuse de 2,5, 5 et 10 mg/kg. Les études chez le rat utilisant l'ionophorèse et la lidocaïne radioactive ont montré que le principal mécanisme de clairance de la lidocaïne à partir de la peau est la microcirculation cutanée. Après une application passive de lidocaïne sur l'épiderme, il y a eu diffusion directe à la peau seulement. L'absorption percutanée de la tétracaïne a été démontrée par l'efficacité de l'anesthésie, la pénétration de la couche cornée étant considérée comme l'étape limitante.

In vitro, 15 % de la lidocaïne administrée est liée aux membranes des érythrocytes et 61 % est libre dans le cytosol. À la concentration de 1 µg/mL, la liaison de la lidocaïne à l' α_1 -glycoprotéine acide était de 50 %, comparativement à 64 % dans le plasma. L'ajout de 2 mg/mL d' α_1 -glycoprotéine acide au plasma a haussé le taux de liaison de la lidocaïne à 86 %, ce qui indique une liaison préférentielle de la lidocaïne à l' α_1 -glycoprotéine acide. La liaison de la lidocaïne dans le liquide céphalorachidien est négligeable. Après administration intraveineuse de 2 mg/kg de tétracaïne radioactive [marquée au C¹⁴] à des cobayes, la concentration de radioactivité était initialement au moins 10 fois plus élevée dans les poumons que dans les autres tissus et dans le sérum, puis a baissé. Quatre-vingt-dix minutes après l'injection, les seuls tissus

où la concentration de radioactivité était plus élevée que dans le sérum étaient le foie, les reins et les surrénales.

Les études réalisées chez le rat, le cobaye, le chien et l'homme ont indiqué que la lidocaïne est métabolisée par les enzymes du cytochrome P450 (CYP). Les métabolites suivants étaient présents chez toutes les espèces: monoéthylglycinexylidide (MEGX, produit d'une simple dééthylation de la lidocaïne), glycincexylidide (GX, produit d'une seconde dééthylation), 3-hydroxylicocaïne (produit d'une hydroxylation), 3-hydroxymonoéthylglycinexylidide (3-hydroxyMEGX, produit d'une hydroxylation et d'une dééthylation) et 2,6-xylidine (hydrolyse de la liaison amide du MEGX). Le CYP3A4 est responsable de la formation du MEGX et le CYP1A2 catalyse la 3-hydroxylation de la lidocaïne dans les microsomes chez le rat et l'humain.

La tétracaïne a une liaison ester qui est hydrolysée par des cholinestérases non spécifiques présentes dans le plasma et le foie. Les produits de l'hydrolyse sont l'acide *p*-butylaminobenzoïque et le diéthylaminoéthanol. En raison de son hydrolyse dans le plasma, la tétracaïne est employée pour la rachianesthésie et pour l'anesthésie locale en administration topique.

L'élimination de la lidocaïne a aussi été étudiée chez diverses espèces animales. Le pourcentage de la dose éliminé sous forme inchangée était de 2,8 % chez l'humain, de 2,0 % chez le chien et de moins de 1 % chez les autres animaux. Chez toutes les espèces, plus de 65 % de la dose a été éliminée dans l'urine en dedans de 24 h et l'excrétion fécale était nettement plus faible (< 1 %).

Les études sur l'élimination de la tétracaïne chez la souris, le rat, le lapin et le cheval ont montré qu'environ 10 % de la dose est récupérée dans l'urine sous forme de N-oxyde et que moins de 2 % de la dose était présente sous forme inchangée.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Trois études de toxicité aiguë ont été réalisées sur la crème PLIAGLIS (lidocaïne à 7 % et tétracaïne à 7 %) afin d'évaluer l'absorption dermique de la crème chez le lapin et le cochon nouveau-né. Des lapins blancs de Nouvelle-Zélande ont été exposés à PLIAGLIS (6 g) durant deux heures. La crème PLIAGLIS a été peu irritante pour les lapins, d'après l'absence d'érythème après une exposition de 72 heures. Dans une autre étude portant également sur des lapins blancs de Nouvelle-Zélande, utilisant une formulation plus ancienne de PLIAGLIS, un léger érythème a été observé chez deux animaux après 72 heures d'exposition. Des études sur l'absorption et l'irritation dermiques ont également été menées chez des porcelets Landrace-DurocCross mâles et femelles nouveau-nés qui ont été exposés à 5 ou 10 g de PLIAGLIS pendant 30 et 60 minutes. Tous les porcelets ont survécu à la période de traitement, sans afficher de signes cliniques indésirables. Aucune nette anomalie n'a été observée au site d'application et l'examen histopathologique n'a révélé aucune modification dermique.

Toxicité chronique

Aucune étude sur la toxicité d'applications répétées de la crème PLIAGLIS n'a été réalisée.

Une étude de toxicité chronique de 28 jours a été effectuée à l'aide d'un timbre contenant un mélange eutectique de lidocaïne à 7 % et de tétracaïne à 7 % chez des lapins blancs de Nouvelle-Zélande. Trois timbres actifs, contenant en tout 210 mg de lidocaïne et 210 mg de tétracaïne, ont été appliqués sur chaque animal deux heures par jour. Il n'y a pas eu de signes de toxicité systémique mais une irritation a été observée au site d'application. L'étude a mis en évidence des dépôts de stockage dans la peau, qui sont libérés ultérieurement dans la circulation générale. Durant la première semaine de traitement (deux ou trois applications au même endroit), on a observé un peu d'irritation. Une application répétée de la deuxième à la quatrième semaine a provoqué une irritation plus intense et plus fréquente par rapport à la première semaine. Une évaluation histopathologique a révélé des altérations cutanées chez tous les animaux exposés au timbre : exsudats épidermiques superficiels, nécrose épidermique, dermatite aiguë, hyperplasie épithéliale minime ou moyenne, fibrose et minime hyperkératose. Les anomalies étaient les mêmes chez les deux sexes. Par comparaison, il y avait peu ou pas de modifications à l'endroit d'application des timbres placebo. Même si cette étude représentait un usage fortement exagéré (exposition à une forte dose) et non approuvé (doses multiples au même endroit), les animaux ont tout de même assez bien toléré l'application répétée de lidocaïne et de tétracaïne au cours de l'étude.

Mutagénicité

Le pouvoir mutagène de la lidocaïne et de la tétracaïne, toutes deux sous forme de base, a été évalué à l'aide du test de mutation inverse bactérienne (test d'Ames) *in vitro*, du test d'aberrations chromosomiques *in vitro*, avec et sans activation métabolique, utilisant des cellules ovariennes de hamsters chinois (CHO), et du test du micronoyau *in vivo* chez la souris. Toutes les épreuves ont démontré l'absence d'effet mutagène de la lidocaïne.

Dans le cas de la tétracaïne, les résultats du test d'Ames *in vitro* et du test du micronoyau *in vivo* chez la souris étaient négatifs. Dans la recherche d'aberrations chromosomiques *in vitro*, le résultat était négatif en l'absence d'activation métabolique et équivoque en présence d'une activation métabolique. Il y a eu une légère augmentation d'aberrations chromosomiques dans l'épreuve avec activation métabolique à la plus haute concentration testée de 300 µg/mL.

Cancérogénicité

Aucune étude animale au long cours n'a été effectuée pour évaluer le potentiel cancérogène de PLIAGLIS ou de ses principes actifs, la lidocaïne et la tétracaïne.

Toxicité sur la reproduction et le développement

La lidocaïne n'a pas modifié la fertilité des rates quand elle a été administrée par perfusion sous-cutanée continue à l'aide de mini-pompes osmotiques jusqu'à concurrence de 250 mg/kg/jour (1500 mg/m² ou le double d'une application dermique unique [ADU]). Bien que le traitement par lidocaïne des rats mâles ait fait augmenter l'intervalle d'accouplement et réduit en fonction de la dose le nombre de spermatozoïdes résistant à l'homogénéisation, la production journalière de spermatozoïdes et la fonction spermatogénique, le traitement n'a pas nui à la fertilité globale des

rats en administration sous-cutanée à des doses maximales de 60 mg/kg (360 mg/m² ou < 1 ADU). Une ADU correspond à 1 g de PLIAGLIS appliqué sur une surface de 10 cm² pendant 60 minutes à un sujet de 60 kg (645 mg/m²).

Des rats Sprague-Dawley ont reçu des injections sous-cutanées de tétracaïne à des doses allant jusqu'à 7,5 mg/kg (45 mg/m² ou < 1 ADU). La tétracaïne n'a pas influencé la fertilité des rats mâles ou femelles. La concentration sans effet observé sur le développement était de 7,5 mg/kg/jour; la concentration sans effet toxique parental était de 2,5 mg/kg/jour.

Effets tératogènes : La lidocaïne s'est révélée non tératogène chez des rats Sprague-Dawley à des doses de 60 mg/kg (360 mg/m² ou < 1 ADU) et chez des lapins à raison de 15 mg/kg (180 mg/m² ou < 1 ADU). La tétracaïne n'a pas eu d'effets tératogènes chez le rat à des doses sous-cutanées de 10 mg/kg (60 mg/m²) ni chez le lapin à des doses de 5 mg/kg (60 mg/m² ou < 1 ADU). Un mélange eutectique 1:1 de lidocaïne et de tétracaïne injecté par voie sous-cutanée n'a pas exercé d'effets tératogènes chez le rat (60 mg/m² ou < 1 ADU) ni chez le lapin (120 mg/m² ou < 1 ADU).

Effets non tératogènes : Une solution de lidocaïne contenant de l'épinéphrine (1:100 000) à une dose de 6 mg/kg (< 1 ADU) dans le muscle masseter de la mâchoire ou la gencive de la mâchoire inférieure de rates à capuchon Long-Evans au jour 11 de la gestation a entraîné des retards de développement comportemental chez des nouveau-nés. Les retards concernaient la géotaxie négative, le réflexe de redressement postural, la réponse de discrimination visuelle, la sensibilité et la réaction à des stimuli thermiques et électriques et l'apprentissage dans le test du labyrinthe (ou piscine) de Morris. Les retards développementaux étaient passagers, les temps de réponse devenant semblables à ceux des animaux non traités plus tard au cours de la vie. La portée clinique des données animales est incertaine.

Le développement maturationnel prénatal, postnatal, comportemental ou reproductif n'a pas été modifié par l'administration sous-cutanée de tétracaïne aux mères durant la gestation et la lactation à raison de 7,5 mg/kg (45 mg/m² ou < 1 ADU).

Aucune étude rigoureuse et bien contrôlée n'a été réalisée chez la femme enceinte. Les études animales n'étant pas nécessairement prédictives de la réponse chez l'humain, PLIAGLIS ne doit être utilisé durant la grossesse que si les avantages escomptés justifient le risque pour le fœtus. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières.)

RÉFÉRENCES

- Barat S, Abdel-Rahman M. Cocaine and lidocaine in combination are synergistic convulsants. *Brain Res* 1996; 742:157-62.
- Bargetzi MJ, Aoyama T, Gonzalez FJ, Meyer UA. Lidocaine metabolism in human liver microsomes by cytochrome P450III A4. *Clin Pharmacol Ther* 1989; (46):521-7.
- Bennett PN, Aarons LJ, Bending MR, Steiner JA, Rowland M. Pharmacokinetics of lidocaine and its deethylated metabolite: Dose and time dependency studies in man. *J Pharmacokin Biopharm* 1982; 10(3):265-81.
- Bryan HA, Alster TS. The S-Caine peel: a novel topical anesthetic for cutaneous laser surgery. *Dermatol Surg* 2002; 28 (11): 999-1003.
- Chen JZ, Alexiades-Armenakas MR, Bernstein LJ, Jacobson LG, Friedman PM, Geronemus RG. Two randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the S-Caine Peel for induction of local anesthesia before long-pulsed Nd: YAG laser therapy for leg veins. *Dermatol Surg* 2003; 29 (10):1012-8.
- Chen JZ, Jacobson LG, Bakus AD, Garden JM, Yaghami D, Bernstein LJ *et al.* Evaluation of the S-Caine peel for induction of local anesthesia for laser-assisted tattoo removal: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Dermatol Surg* 2005; 31 (3):281-6.
- Conrad KA, Byers JM, Finley PR, Burnham L. Lidocaine elimination: effects of metoprolol and of propranolol. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33(2):133-8.
- de Leede LGJ, de Boer AG, Roozen CPJM, Breimer DD. Avoidance of "first-pass" elimination of rectally administered lidocaine in relation to the site of absorption in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1983; (255):181-5.
- Derlet RW, Albertson TE, Tharratt RS. Lidocaine potentiation of cocaine toxicity. *Ann Emerg Med* 1991; 20(2):135-8.
- Feely J, Wilkinson GR, McAllister CB, Wood AJJ. Increased toxicity and reduced clearance of lidocaine by cimetidine. *Ann Intern Med* 1982; 96(5):592-4.
- Foldes FF. The influence of metabolic transformation on the toxicity of local anesthetic agents in man. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1966; 23:591-7.
- Fujinaga M, Mazze RI. Reproductive and teratogenic effects of lidocaine in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiol* 1986; 65:626-32.
- Hansen D. Distribution and metabolism of ¹⁴C-tetracaine after intravenous injection in guinea pig. *Nauyn-Schmiedebergs Arch Pharmak* 1970; (265):347-58.

Holley FO, Ponganis KV, Stanski DR. Effects of cardiac surgery with cardiopulmonary bypass on lidocaine disposition. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 35(5):617-26.

Imaoka S, Enomoto K, Oda Y, Asada A, Fujimori M, Shimada T *et al.* Lidocaine metabolism by human cytochrome P-450s purified from hepatic microsomes: comparison of those with rat hepatic cytochrome P-450s. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; (255):1385-91.

Jih MH, Friedman PM, Sadick N, Marquez DK, Kimyai-Asadi A, Goldberg LH. 60-minute application of S-Caine Peel prior to 1,064 nm long-pulsed Nd: YAG laser treatment of leg veins. *Lasers Surg Med* 2004; 34:446-50.

Keenaghan JB, Boyes RN. The tissue distribution, metabolism and excretion of lidocaine in rats, guinea pigs, dogs and man. *J Pharmacol Exp Ther* 1972; (180):454-63.

Ke J, Tam YK, Koo WWK, Coutts RT, Finegan BA. Lack of acute effect on lidocaine pharmacokinetics from parenteral nutrition. *Ther Drug Monit* 1990; 12(2):157-62.

Lai PM, Anissimov YG, Roberts MS. Lateral iontophoretic solute transport in skin. *Pharmaceutical Research* 1999; (16):46-54.

Mazumdar B, Tomlinson AA, Faulder GC. Preliminary study to assay plasma amethocaine concentrations after topical application of a new local anaesthetic cream containing amethocaine. *Br J Anaesth* 1991; 67:431-6.

McCafferty DF *et al.* Comparative in vivo and in vitro assessment of the percutaneous absorption of local anaesthetics. *Br J Anaesth* 1988; 60(1):64-9.

McCafferty DF, Woolfson AD, Boston V. In vivo assessment of percutaneous local anaesthetic preparations. *Br J Anaesth* 1989; 62(1):17-21.

Michalets EL. Update: clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacotherapy* 1998; 18(1):84-112.

Mihaly GW, Moore RG, Thomas J, Triggs EJ, Thomas D, Shanks CA. The pharmacokinetics and metabolism of the anilide local anaesthetics in neonates. I. Lignocaine. *Eur J Clin Pharmacol* 1978; 13:143-52.

Mofenson HC, Caraccio TR, Greensher J. Lidocaine toxicity from topical mucosal application. With a review of the clinical pharmacology of lidocaine. *Clin Pediatr* 1983; 22(3):190-2.

Momose A, Fukuda J. A new metabolite of tetracaine. *Chem Pharm Bull* 1976; (24):1637-40.

Patel D, Chopra S, Berman MD. Serious systemic toxicity resulting from use of tetracaine for pharyngeal anesthesia in upper endoscopic procedures. *Dig Dis Sci* 1989; 34(6):882-4.

Piafsky KM, Knoppert D. Binding of local anesthetics to alpha1-acid glycoprotein. Clin Res 1979; 26:836A.

Roden D. Antiarrhythmic Drugs In: J. Hardman *et al.*, editors. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, New York: McGraw-Hill 1996:839-74.

Siegmund JB, Wilson JM, Imhof TE. Amiodarone interaction with lidocaine. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 21(4):513-35.

Singh P, Roberts MS. Iontophoretic transdermal delivery of salicylic acid and lidocaine to local subcutaneous structures. J Pharm Sci 1993; 82:127-31.

Smith RF, Kurkjian MF, Mattran KM, Kurtz SL. Behavioral effects of prenatal exposure to lidocaine in the rat: Effects of dosage and of gestational age at administration. Neurotoxicol Teratol 1989; 11:395-403.

Supradist S, Notarianni LJ, Bennett PN. Lignocaine kinetics in the rat. J Pharm Pharmacol 1984; 36:240-3.

Thomson PD, Melmon KL, Richardson JA, Cohn K, Steinbrunn W, Cudihee R *et al.* Lidocaine pharmacokinetics in advanced heart failure, liver disease, and renal failure in humans. Ann Int Med 1973; 78:499-508.

Tucker GT, Boyes RN, Bridenbaugh PO, Moore DC. Binding of anilide-type local anesthetics in human plasma: II. Implications in vivo, with special reference to transplacental distribution. Anesthesiol 1970; 33:287-303.

Woolfson AD, McCaffety DF, McClelland KH, Boston V. Concentration-response analysis of percutaneous local anaesthetic formulations. Br J Anaesth 1988; 61:589-91.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

P^rPLIAGLIS^{MD}

lidocaïne-tétracaïne, crème

Ce feuillet constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de PLIAGLIS et s'adresse particulièrement aux consommateurs. Ce feuillet est un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents sur PLIAGLIS. Pour toute question au sujet de ce médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Usages de ce médicament

PLIAGLIS est destiné aux adultes et s'applique sur la peau saine et intacte pour réduire la douleur avant les interventions dermatologiques suivantes :

Interventions peu douloureuses :

- injections de collagène
- lissage du visage au laser
- traitement au laser à colorant pulsé
- épilation au laser
- pose d'un cathéter intraveineux ou prise de sang

Interventions plus douloureuses :

- effacement des tatouages au laser
- traitement laser des veines des jambes

Effets de ce médicament

PLIAGLIS bloque les terminaisons nerveuses situées dans la peau et supprime ainsi la sensibilité à la douleur.

Circonstances où le médicament est déconseillé

N'utilisez pas PLIAGLIS :

- sur une surface dépassant la taille de deux cartes postales standard
- pendant plus de 60 minutes
- si vous avez une méthémoglobémie (maladie du sang)
- si vous êtes allergique aux produits suivants :
 - lidocaïne
 - tétracaïne
 - anesthésiques locaux de type amide ou ester
 - acide para-aminobenzoïque (PABA)
 - tout autre composant du produit

Ingrédients médicinaux

lidocaïne et tétracaïne

Ingrédients non médicinaux

alcool polyvinylique, eau purifiée, hydrogénophosphate de calcium (anhydre), monopalmite de sorbitan, paraffine (blanche, molle), parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle

Forme posologique

PLIAGLIS est vendu sous forme de crème (lidocaïne à 7 % et tétracaïne à 7 %) dans des tubes de 30 g.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Pour usage externe seulement. Non pour administration à domicile par le patient. Utilisation exclusive en clinique.

PLIAGLIS ne doit pas être appliqué sur des plaies ouvertes, une peau irritée ou les muqueuses : bouche, lèvres, nez, yeux, oreilles, régions génitale et anale.

AVANT d'utiliser PLIAGLIS, avisez votre médecin ou votre pharmacien si vous :

- utilisez d'autres produits qui contiennent un anesthésiant local ou qui engourdissent la peau;
- avez une infection, une éruption ou une éraflure de la peau au niveau ou à proximité de l'endroit où PLIAGLIS sera appliqué;
- avez une dermatite ou une autre maladie de la peau;
- avez une maladie du foie, des reins ou du cœur ou toute autre affection;
- avez un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase;
- êtes enceinte ou prévoyez une grossesse;
- allaitez (PLIAGLIS ne doit pas être appliqué sur les seins d'une femme qui allaite);
- avez moins de 18 ans ou plus de 65 ans.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Tous les médicaments peuvent interagir avec d'autres médicaments. Mentionnez à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux prescrits par d'autres médecins, les suppléments de vitamines ou de minéraux, les produits naturels et les médecines parallèles ou complémentaires.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec PLIAGLIS :

- médicaments pour le cœur (quinidine, disopyramide, tocaïnide, mexilétine, amiodarone)
- médicaments qui causent un trouble sanguin appelé méthémoglobémie (sulfamides, acétaminophène, acétanilide, colorants d'aniline, benzocaïne, chloroquine, dapsone, naphthalène, nitrates, nitrites, nitrofurantoïne, nitroglycérine, nitroprussiate, pamaquine, acide para-aminosalicylique, phénacétine, phénobarbital, phénytoïne, primaquine, quinine)
- autres anesthésiants locaux
- acide aminosalicylique
- suxaméthonium (succinylcholine)
- inhibiteurs des protéases du VIH, macrolides, antifongiques azolés et cimétidine
- antimyasthéniques, cyclophosphamide, échothiophate, isoflurophate et thiopéta.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

PLIAGLIS doit être appliqué sur la région où l'intervention sera pratiquée.

Utilisez PLIAGLIS exactement comme il a été prescrit.

En cas de contact avec les yeux, rincez immédiatement avec de l'eau ou une solution salée. Protégez l'œil et évitez de frotter jusqu'à ce que la sensibilité soit revenue.

Ne pas réappliquer sur la région traitée après l'intervention. Si l'intervention doit être répétée, laisser le temps à la zone traitée de guérir complètement avant de réutiliser PLIAGLIS.

PLIAGLIS ne doit pas être utilisé avant ou après une vaccination.

Dose habituelle pour adultes

PLIAGLIS s'applique uniquement sur une peau sèche, saine et intacte.

PLIAGLIS doit être étalé uniformément en couche mince (environ 1 mm) à l'aide d'une spatule en métal ou d'un abaisse-langue sur la région à traiter (déterminée par votre médecin), sans frotter. Il ne faut pas toucher la crème avec les doigts ni recouvrir la zone traitée. PLIAGLIS doit être appliqué une seule fois par intervention.

La quantité de PLIAGLIS à utiliser doit être évaluée en fonction de la surface de la région à traiter et sera déterminée par votre médecin.

Surface à traiter	Quantité de PLIAGLIS en longueur (cm)	Quantité de PLIAGLIS en poids (g)
Environ la dimension d'une pièce de 2 \$	3	1,3
Environ la dimension d'une carte de crédit	12	5
Environ la dimension de deux cartes de crédit	24	11
Environ la dimension d'une carte postale	61	26 (un tube de 30 g)
La surface d'application ne doit pas dépasser 400 cm ² (environ deux cartes postales)	121	52 (deux tubes de 30 g)

Interventions peu douloureuses :

- Laisser sécher la crème pas plus longtemps que 20 à 30 minutes avant l'intervention.

Interventions plus douloureuses :

- Laisser sécher la crème pas plus longtemps que 60 minutes avant l'intervention.

Passé la durée d'application requise, la crème séchée aura formé une pellicule molle sur la peau. Avant l'intervention, il faut enlever le résidu de PLIAGLIS en saisissant un bord libre de la pellicule et en la détachant de la peau.

Une fois décollée de la peau, la pellicule doit être jetée immédiatement dans un contenant hors de portée et de vue des enfants et des animaux de compagnie. Même la crème séchée enlevée après le temps d'application peut contenir suffisamment de médicament pour blesser gravement un jeune enfant ou un animal

familier si elle est léchée ou ingérée.

Tout résidu de pellicule doit être enlevé avec une compresse.

Il faut bien se laver les mains tout de suite après avoir enlevé la pellicule et l'avoir jetée.

Une fois la crème PLIAGLIS enlevée, votre peau sera engourdie. Prenez garde de ne pas gratter ou frotter la région engourdie et de ne pas toucher des surfaces chaudes ou froides jusqu'au retour de la sensibilité car vous pourriez endommager accidentellement votre peau.

Surdosage

En cas de surdosage, contactez immédiatement un médecin, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MARCHE À SUIVRE

Principaux effets secondaires :

- mal de tête
- vomissements
- étourdissements
- fièvre
- mal de gorge (pharyngite)
- transpiration
- picotements dans les bras et les jambes (paresthésie)

Pendant l'application de PLIAGLIS ou tout de suite après, la peau au niveau de la région traitée peut :

- devenir rouge, pigmentée ou pâle
- enfler (y compris le visage et les paupières)
- démanger, picoter, brûler, être endolorie ou irritée
- se desquamer

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PRISE EN CHARGE

Symptôme ou effet secondaire		Enlevez PLIAGLIS et consultez un médecin
Très rare	Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, démangeaison ou gonflement, difficulté à avaler ou à respirer	✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous éprouvez des symptômes inattendus pendant que vous utilisez PLIAGLIS, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez au réfrigérateur, à une température de 2 à 8°C. Craint le gel.

Gardez dans un endroit hors de la portée et de la vue des enfants.

Les enfants et les animaux familiers ne doivent pas avoir accès à PLIAGLIS durant l'usage, l'entreposage et l'élimination du produit.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer toute réaction indésirable soupçonnée d'être associée à l'utilisation des produits de santé en :

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;
- ou
- téléphonant sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

COMPLÉMENT D'INFORMATION

Pour obtenir une copie de ce document et la monographie complète du produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, allez à l'adresse <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche> ou communiquez avec le promoteur au 1-833-229-0008.

Ce feuillet de renseignements a été préparé par SCIENCES DE LA PEAU CRESCITA INC. Filiale de CRESCITA Therapeutics Inc. Laval, Québec H7V 0A3

Pliaglis est une marque déposée de CRESCITA Therapeutics Inc.

Dernière révision : 22 novembre 2021.