KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PRİCAİN %2 enjeksiyonluk çözelti içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir flakonun 1 ml'sinde:
Prilokain hidroklorür 20,0 mg

Yardımcı maddeler:
Sodyum klorür 6 mg/ml
Metil parahidroksibenzoat (E218) 1 mg/ml
Elektrolit yoğunlukları (Litrede):
Sodyum: 105 mEq = 105 mmol
Klorür : 180 mEq = 180 mmol
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti içeren flakon.

PRİCAİN, steril, izotonik, aköz enjektabl renksiz partikül içermeyen çözeltidir. Çözeltinin pH'ı 5 – 7'dir. Koruyucu olarak metil parahidroksibenzoat içerir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PRİCAİN, aşağıdaki teknikler yardımıyla lokal ya da bölgesel anestezinin oluşturulmasında endikedir.

- Lokal infiltrasyon,
- Küçük ve büyük sinir blokları,
- Epidural blok,
- Artroskopi, İntravenöz bölgesel anestezi

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Yetişkinler ve 12 yaşın üzerindeki çocuklar:
Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:
Aşağıdaki tablo, ortalama bir erişkinde daha sık kullanılan tekniklerde uygulanacak dozaja ait bir rehber olarak hazırlanmıştır. Değerler, gerekli olan beklenilen ortalama doz aralığını yansıtır. Spesifik blok tekniklerini etkileyen faktörler ve kişisel hasta gereksinimleri için standart kaynaklara danışılmalıdır.

Gereken dozun hesaplanmasında, hekimin deneyimi ve hastanın fiziksel durumu önemlidir. Yeterli anestezi için gerekli olan en düşük doz kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4.). Etki başlangıcında ve tedavi süresince bireysel değişkenlikler görülebilir (Bkz. Tablo 1).

Tablo 1: Doz önerileri

Blok türü	Konsantrasyon mg/ml	Doz		Etkinin başlama süresi (dk)	Etki süresi (saat)
		ml	mg		
CERRAHİ ANESTEZİ					
Lumbar Epidural Uygulama[a)]	20	15-25	300-500	15-20	1,5-2
Torasik Epidural Uygulama [a)]	20	10-15	200-300	10-20	1,5-2
Kaudal Epidural Blok [a)]	10 20	20-30 15-25	200-300 300-500	15-30 15-30	1-1,5 1,5-2
IV bölgesel (Bier bloğu) a. Üst ekstremite [b)] b. Alt ekstremite [b)] i) Uyluk turnikesi ii) Baldır turnikesi	 5 5 5	 40 60 40	 200 300 200	 10-15 10-15 10-15	Turnike çözülene kadar -“- -“-
İntra- artiküler blok [c)]	5 10	≤ 60 ≤ 40	≤ 300 ≤ 400	5-10 5-10	Arınma (wash-out) döneminden sonra 30-60 dk
Alan Bloğu (örn. Küçük sinir blokları ve infiltrasyon)					
İnfiltrasyon	5 10	≤ 100 ≤ 50	≤ 500 ≤ 500	1-2 1-2	1,5-2 2-3
Dijital blok [d)]	10	1-5	10-50	2-5	1,5-2
Interkostal (sinir başına) Aynı anda bloke edilen en fazla sinir adedi ≤ 10 olmalıdır.	10	2-5	20-50	3-5	1-2
Retrobulbar [d)] Peribulbar [d)]	20 10	4 10-15	80 100-150	3-5 3-5	1,5-2 1,5-2
Majör sinir bloğu					
Brakiyal pleksus: Aksiller Supraklaviküler, Interskalen ve subklaviyan perivasküler	 10 10	 40-50 30-40	 400-500 300-400	 15-30 15-30	 1,5-2 1,5-2

Siyatik	20	15-20	300-400	15-30	2-3
Üçlü blok (Femoral, obturator ve lateral kutanöz)	10	30-40	300-400	15-30	1,5-2

Notlar:
[a)] Doza, test dozu dahildir.
[b)] Enjeksiyondan sonraki 20 dk içinde turnike çözülmemelidir.
[c)] Lokal anesteziklere ilişkin, operasyon sonrası intraartiküler devamlı infüzyonu alan hastalarda kondrolizise ilişkin pazarlama sonrası raporlar mevcuttur. PRİCAİN bu endikasyon için onaylı değildir.
[d)] Sadece adrenalin olmaksızın verilen dozlar.
≤ = kadar

Koruyucu içeren çözeltiler, örneğin çoklu doz flakonlar olarak tedarik edilenler, intratekal, intrasisternal veya intra- veya retro-bulbar yollar ile anestezide kullanılmamalıdır. Epidural uygulamalarda tekrarlayan ve sürekli infüzyondan kaçınılmalıdır.

Cerrahi anestezi, genelde (örn. epidural uygulama) daha yüksek konsantrasyonların ve dozların kullanımını gerektirir. Daha az şiddette bir blok gerektiği zaman, daha düşük bir dozun kullanılması etkilidir. Kullanılan ilacın miktarı, anestezinin yayılım genişliğini etkileyecektir.

Uygulama şekli:
İntravasküler enjeksiyondan kaçınmak için hastanın yaşamsal fonksiyonları yakından gözlenerek ve hasta ile sözlü iletişimde bulunarak enjekte edilmesi gereken esas dozun yavaşça ya da 100-200 mg/dk'lik bir artan doz oranında uygulanmasından önce ve uygulama esnasında aspirasyon işlemi tekrarlanmalıdır. Epidural bir doz enjekte edileceği zaman adrenalin içeren kısa etkili bir lokal anestezinin 3-5 ml'lik bir ön test dozunun uygulanması önerilir. Elde olmadan yapılmış bir intravasküler enjeksiyon, kalp atış hızındaki geçici bir artış vasıtasıyla fark edilebilir. Eğer toksik belirtiler gelişirse, enjeksiyon hemen durdurulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:
Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımı ile ilgili uyarı için bkz. Bölüm 4.4.

Pediyatrik popülasyon (6 ay ila 12 yaş arası) :
Tablo 2'de yer alan dozlar, pediyatrik hastalar için bir kılavuz olarak görülmelidir. Bireysel değişkenlikler görülebilir. Vücut ağırlığı fazla olan çocuklarda dozun kademeli olarak azaltılması sıkça gereklidir ve ideal vücut ağırlığına dayandırılmalıdır. Spesifik blokaj tekniklerini etkileyen faktörler ve kişisel hasta gereksinimleri için standart kaynaklara danışılmalıdır.

Tablo 2: Çocuklar için doz önerileri

	Konsantrasyon mg / ml	Hacim ml / kg	Doz mg / kg	Etkinin başlama süresi (dak)	Etki süresi (saat)
Kaudal epidural	10	0,5	5	10-15	1-1,5

Dozun hesaplanması için hem yaş hem de kilo göz önünde bulundurulmalıdır.
Koruyucu içeren çözeltiler, örneğin çoklu doz flakonlar olarak tedarik edilenler, intratekal, intrasisternal veya intra- veya retro-bulbar yollar ile anestezide kullanılmamalıdır.

Prilokain enjeksiyonu 6 aydan küçük bebeklerde ya da obstetrik hastalarda, paraservikal blok (PCB) ve pudendal blok anestezisi için önerilmez. Doğumdan sonra yenidoğanda ve çocuklarda methemoglobin oluşma riskinde bir artışa yol açabilir (Bkz. Bölüm 4.8).

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlılarda kullanımı ile ilgili uyarı için bkz. Bölüm 4.4.

4.3. Kontrendikasyonlar
PRİCAİN,

- Amid grubu lokal anesteziklere ya da ilacın bileşimindeki yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılıkta,
- Metil ve/ veya propil parahidroksibenzoata (metil-/propil paraben) ya da bunların metaboliti olan para amino benzoik asite (PABA) aşırı duyarlılıkta,
- Ester tipi lokal anesteziklere ya da metaboliti olan PABA'ya alerjisi olan hastalarda parabenleri içeren prilokain formülasyonların kullanımından kaçınılmalıdır.
- Konjenital ya da idiyopatik methemoglobinemisi olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Bölgesel anestezi işlemleri her zaman uygun donanıma ve personele sahip bir yerde yapılmalıdır. Hastanın izlenmesi ve acil resüsitasyon için gerekli olabilecek araç ve gereçler kullanıma hazır durumda olmalıdır.

Huzursuzluk, seğirme ve konvülsiyonları takiben kardiyovasküler kollaps ve apne ile birlikte koma hali gibi ani toksisite gelişimine neden olabileceği için, ilacın yanlışlıkla damar içine enjeksiyonundan kaçınmak için büyük dikkat gösterilmelidir.

Büyük bloklar yapılacağı zaman ya da yüksek dozlar kullanılacağında, lokal anestezik enjeksiyonundan önce bir intravenöz kanül yerleştirilmelidir. Hekimler, uygulanacak işlem hakkında yeterli ve uygun eğitimi almış olmalı ve yan etkiler, sistemik toksisite ya da diğer komplikasyonların tanısı ve tedavisi konusunda deneyimli olmalıdır (Bkz. Bölüm 4.9).
Bölgesel / rejyonel anestezi çoğunlukla en uygun anestezi yöntemi olmasına rağmen, tehlikeli yan etkilerin riskini azaltmak için bazı hastalara özel dikkat gerekebilir:

- Yaşlılar ve genel durumları zayıf olan hastalar.

- Lokal anestezikler miyokardiyal iletiyi baskılayabileceğinden- kısmi ya da tam kalp bloğu olan hastalar.
- İlerlemiş karaciğer hastalığı ya da ciddi böbrek yetmezliği olan hastalar
- Methemoglobinemi gelişme riskinin bulunduğunun akılda tutulmasının gerektiği ağır anemi ya da kalp yetmezliği olan hastalarda (Bkz. Bölüm 4.8).
- Kardiyak etkilerin bir katkısı olabileceğinden, Sınıf III anti-aritmik ilaçlar (örn.amiodaron) ile tedavi edilen hastaların yakın gözetimi ve EKG takibinin yapılması düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).
- Akut porfirisi bulunan hastalar. PRİCAİN enjeksiyonluk çözeltisi, muhtemelen porfirinojeniktir ve akut porfirisi olan hastalara ancak daha güvenli bir alternatif olmadığı durumlarda reçetelenmelidir. Duyarlı hastalar olması halinde uygun önlemler alınmalıdır.

Önemli not: Prilokainin, 6 aylıktan küçük bebeklerde kullanımı önerilmemektedir. Yenidoğanlardaki methemoglobinemi riskinden dolayı prilokainin, paraservikal blok (PCB) ya da pudental blok altındaki obstetrik hastalarda kullanımı önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.8 "Methemoglobinemi").

Bazı lokal anestezi işlemleri kullanılan lokal anesteziğe bağlı olmaksızın ciddi yan etkilere yol açabilir. Bu işlemlere örnek olarak aşağıdakiler verilebilir:

- Santral sinir blokları, özellikle hipovolemi mevcutsa kardiyovasküler depresyona yol açabilir. Bu nedenle kardiyovasküler işlevleri yetersiz olan hastalarda epidural anestezi dikkatle uygulanmalıdır.
- Retrobulbar enjeksiyonlar (çok ender olarak) kraniyal subaraknoid alana ulaşarak geçici körlük, kardiyovasküler kollaps, apne ve konvülsiyonlara neden olabilir.
- Lokal anesteziklerin retro ve peribulbar enjeksiyonları düşük bir kalıcı oküler göz kası disfonksiyonu riski taşır. Bu riskin temel nedeni travma ve/veya kaslarda ve/veya sinirlerdeki lokal toksik etkilerdir. Bu tür doku reaksiyonlarının şiddeti, travmanın şiddetine, derecesine, lokal anesteziğin konsantrasyonuna ve dokunun lokal anesteziğe maruz kalma süresine bağlıdır. Bu nedenle, tüm lokal anesteziklerde olduğu gibi, etkili olan en düşük konsantrasyonlar ve dozlar kullanılmalıdır. Vazokonstriktörler ve diğer katkı maddeleri, doku reaksiyonunu şiddetlendirebilir ve sadece endike ise kullanılmalıdır.
- Baş ve boyun bölgesindeki uygulamalarda yanlışlıkla bir artere yapılan enjeksiyon, düşük dozlarda bile serebral semptomlara yol açabilir.
- Operasyon sonrası intraartiküler devamlı lokal anestezik infüzyonu alan hastalarda kondrolizise ilişkin pazarlama sonrası raporlar mevcuttur. Bu vakaların çoğunda omuz eklemi kontrolizisi rapor edilmiştir. Sebep olan birçok başka faktör ve aksiyon mekanizması ile ilgili bilimsel literatürdeki tutarsızlık nedeni ile nedensellik tespit edilmemiştir. İntra-artiküler devamlı infüzyon PRİCAİN'in onaylı bir endikasyonu değildir.
- Paraservikal blok, bazen fetal bradikardi /taşikardiye neden olabilir. Bu nedenle fetal kalp hızının dikkatle izlenmesi gereklidir.
- Anemi, konjenital veya sonradan edinilen hemoglobinopati (methemoglobinemiyi içeren) rahatsızlığı olan hastalarda veya birlikte böyle durumlara sebebiyet verdiği bilinen ilaçları (örneğin sülfonamidler) kullanan hastalarda prilokainin düşük dozlarında methemoglobinemi gelişebilir. Methemoglobini hemoglobine dönüştüren enzimin

aktivitesinin daha düşük olmasından ötürü, özellikle yenidoğanlar bu durumdan çabuk etkilenirler. Bu nedenle prilokainin obstetrik hastalarda ve 6 aylıktan küçük çocuklarda paraservikal blok (PCB) veya pudendal blok uygulamalarında kullanılması önerilmemektedir.

- Uygulama bölgesinde enflamasyon olduğu durumlarda lokal anesteziklerin kullanımından kaçınılmalıdır.

Epidural anestezi, hipotansiyon ve bradikardiye neden olabilir. Bu risk, vazopresör enjekte edilmesi ile azaltılabilir. Hipotansiyon intravenöz bir sempatomimetik ile derhal tedavi edilmeli ve gerektikçe tekrarlanmalıdır.

Koruyucu içeren çözeltiler, örneğin çoklu doz flakonlar olarak tedarik edilenler, intratekal, intrasisternal veya intra- veya retro-bulbar yollar ile anestezide kullanılmamalıdır.

Bu tıbbi ürün her 1 ml'sinde 0,105 mmol sodyum içermektedir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Metilparahidroksibenzoat, alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) ve istisnai olarak bronkospazma neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Toksik etkileri aditif olabileceğinden, yapısal olarak amid tipi lokal anesteziklere benzeyen örneğin lidokain, meksiletin ve tokainid gibi bazı anti-aritmikleri ya da diğer lokal anestezikleri almakta olan hastalarda prilokain dikkatle kullanılmalıdır.

Prilokain ve sınıf III anti-aritmik ilaçlarla (örn. amiodaron) spesifik etkileşim çalışmaları yapılmamıştır ancak önlem alınması tavsiye edilmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Prilokain, özellikle de diğer methemoglobin arttırıcı ilaçlarla (sülfonamidler, sıtma ilaçları, bazı nitrik bileşikleri) birlikte kullanıldığında bu yan etkiyi arttırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlılarda dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

6 aylıktan küçük çocuklarda kullanılmamalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

PRİCAİN'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli klinik veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi
Obstetrik anestezide 600 mg'ın üzerinde kullanıldığında, prilokain metabolitleri annede ve bebekte klinik açıdan belirgin methemoglobinemiye neden olabilir.

Obstetrik hastalarda, paraservikal blok (PCB) veya pudental bloktan sonra neonatal methemoglobinemi bildirilmiştir.

Lokal anesteziklere bağlı olarak, fetal bradikardi gibi yan etkilerin en sık olarak paraservikal blok anestezisinde ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu durumun nedeni, fetusa ulaşan anestetik konsantrasyonunun yüksek olması olabilir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır. Gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır. Hayvan deneylerinde fetüs üzerinde zararlı etkilerinin olduğuna dair bir kanıt olmasa da PRİCAİN (faydası zararına göre üstünlük sağlamadıkça) hamileliğin erken dönemlerinde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Prilokainin anne sütüne ne oranda geçtiği bilinmemektedir. Bununla birlikte, anne sütü ile bebeğin aldığı prilokainin çok az olduğu kabul edilebilir.

Üreme Yeteneği /Fertilite
İlaca bağlı advers etkiler, üreme toksistesi çalışmalarında görülmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Lokal anestezikler doğrudan anestezik etkilerinin yanı sıra aleni MSS toksisitesi bulunmasa bile koordinasyon ve mental işlev üzerinde çok hafif bir etkileri olabilir ve dikkat ve hareket kabiliyetini geçici olarak bozabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler
Genel
PRİCAİN'in advers reaksiyon profili diğer amid yapılı lokal ansteziklerinkine benzerdir. İlacın kendisinin sebep olduğu advers reaksiyonların, sinir bloğunun (örn. kan basıncında azalma, bradikardi) fizyolojik etkilerinden, doğrudan (örn. sinir travması) ya da dolaylı olarak iğne batırılması ile meydana gelen olaylardan (örn. epidural apse) ayırt edilmesi zordur.

İstenmeyen etkiler aşağıda sistem organ sınıfı ve görülme sıklığına göre listelenmiştir. Sıklık sınıflandırması: çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000 ile <1/100), seyrek (≥ 1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek (<1/10.000) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Vasküler hastalıkları
Çok yaygın: hipotansiyon*
Yaygın: hipertansiyon

Gastrointestinal hastalıkları
Çok yaygın: bulantı*
Yaygın: kusma*

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: parestezi, sersemlik
Yaygın olmayan: MSS toksisitesinin bulgu ve belirtileri (konvülsiyonlar, ağız çevresinde parestezi, dilde hissizlik, hiperakuzi, görme bozuklukları, tremor, kulak çınlaması, dizartri, bilinç kaybı) (Bkz. Bölüm 4.8 "Akut sistemik toksisite" ve bölüm 4.9)
Seyrek: Nöropati, peripheral sinir hasarı, araknoidit

Kardiyak hastalıkları:
Yaygın: Bradikardi
Seyrek: Kardiyak arrest, kardiyak aritmiler

Bağışıklık sistemi hastalıkları:
Seyrek: Alerjik reaksiyonlar, anaflaktik reaksiyon, ürtiker, ödem, dispne

Solunum sistemi hastalıkları:
Seyrek: Solunum depresyonu

Göz hastalıkları:
Seyrek: Akut diplopi

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:
Seyrek: Methemoglobinemi (Bkz. Bölüm 4.9) ve siyanoz**
*Epidural bloklardan sonra daha sıkça gelişen advers ilaç reaksiyonları.
**Methemoglobinemi varlığında

Akut sistemik toksisite:
Sistemik toksik reaksiyonlar başlıca merkezi sinir sistemini (MSS) ve kardiyovasküler sistemi içermektedir. Bir lokal anesteziğin (yanlışlıkla) intravasküler enjeksiyonu neticesinde oluşan yüksek konsantrasyonlarıyla, aşırı dozla ya da istisna olarak çokça vaskülarize alanlardan hızlı emilim ile bu tip reaksiyonlar meydana gelir (Bkz.Bölüm 4.4). MSS reaksiyonları, tüm amid yapılı lokal anestezikler için benzer iken kardiyak reaksiyonlar hem kalitatif hem de kantitatif açıdan ilaca daha çok bağlıdır.

Merkezi sinir sistemi toksisitesi, bulgu ve belirtilerin giderek şiddetlendiği dereceli bir yanıttır. İlk semptomlar ağız çevresinde parestezi, dilde uyuşma, kayıtsızlık, hiperakuzi, kulak çınlaması ve görme bozukluklarıdır. Dizartri, kas tiki ya da tremor daha ciddidir ve yaygın konvülsiyonlardan önce görülür. Bu belirtiler, nörotik davranışlarla karıştırılmamalıdır. Daha sonra, birkaç saniye ile birkaç dakika süren şuur kaybı ve grand mal konvülsiyonlar ortaya çıkabilir. Kas aktivitesinin artması ile birlikte solunumun etkilenmesi ve işlevsel solunum yolunun kaybına bağlı olarak, konvülsiyonları takiben hipoksi ve hiperkabi ortaya çıkar. Ağır vakalarda apne görülebilir. Asidoz, hiperkalemi, hipokalsemi ve hipoksi artar ve lokal anesteziklerin toksik etkilerini güçlendirir.

Düzelme, lokal anestezik ilacın merkezi sinir sisteminden redistribüsyonu ve ardından metabolize edilip vücuttan atılması ile gerçekleşir. Çok yüksek miktarlarda ilaç enjekte edilmediyse düzelme kısa zamanda gerçekleşebilir.

Kardiyovasküler sistem toksisitesi, ağır vakalarda görülebilir ve merkezi sinir sistemindeki toksisite belirtilerinden genellikle daha önce gelişir. Ağır bir sedasyon altındaki ya da bir genel anestezi uygulanmış hastalarda ön MSS belirtileri olmayabilir. Lokal anesteziğin sistemik dolaşımda yüksek konsantrasyonlara ulaşmasıyla hipotansiyon, bradikardi, aritmi ve hatta kardiyak arrest gelişebilir, ancak nadir vakalarda kardiyak arrest, prodromal MSS etkiler olmaksızın meydana gelmiştir.
Çocuklarda, blok, genel anestezi esnasında verildiği durumlarda lokal anestezi toksisitesinin erken belirtilerinin saptanması zor olabilir.

Akut toksisitenin tedavisi
Akut sistemik toksisite belirtileri ortaya çıkarsa, lokal anestezik enjeksiyonuna derhal son verilmelidir ve MSS belirtileri (konvülsiyon, MSS depresyonu) uygun havayolu/solunum desteği ve antikonvülsan ilaçların uygulanması ile derhal tedavi edilmelidir.
Dolaşım durması durumunda derhal kardiyopulmoner resüsitasyona başlanmalıdır. Uygun düzeyde oksijenizasyon, ventilasyon ve dolaşım desteği sağlamak da asidozun tedavi edilmesi kadar yaşamsal önem taşır.
Kardiyovasküler depresyon gelişirse (hipotansiyon, bradikardi), intravenöz sıvı tatbiki, vazopresör, kronotropik ve/veya inotropik ajanların kullanılması göz önünde bulundurulmalıdır. Çocuklara, yaşları ve ağırlıkları ile orantılı dozlar verilmelidir.

Methemoglobinemi
Prilokain uygulandıktan sonra methemoglobinemi ortaya çıkabilir. Göreceli olarak düşük dozlarda bile prilokain enjeksiyonunun tekrarlanması, klinik açıdan belirgin methemoglobinemiye (siyanoz) yol açabilir. Bu nedenle, prilokainin sürekli bölgesel anestezide kullanılması önerilmez.
Uzun bir yarılanma süresine sahip olan ve birikim eğilimi gösteren bir prilokain metaboliti olan ortotoluidin, hemoglobinin methemoglobine dönüşmesine neden olur ve sıra ile 4- ve 6-hidroksitoluidine dönüşür. Yüksek dozda prilokain almakta olan hastalarda methemoglobin klinik açıdan anlamlı düzeylere ulaşmaktadır. Kandaki methemoglobin konsantrasyonu 1-2 g/100 ml'ye (normal hemoglobin konsantrasyonunun % 6-12'si) ulaştığında siyanoz meydana çıkar. Methemoglobin çok yavaş olarak hemoglobine okside olmasına rağmen bu süreç, intravenöz yoldan uygulanan metilen mavisi ile büyük oranda hızlandırılabilir (Bkz. Bölüm 4.8. "Methemoglobineminin tedavisi").
Prilokain uygulaması nedeniyle sağlıklı insanlarda oksijen taşıma kapasitesindeki azalma çok düşüktür ve bu nedenle methemoglobinemi genellikle asemptomatiktir. Ancak, ağır anemili hastalarda bu durum hipoksemiye neden olabilir. Akut hipoksemi ve/veya kalp yetmezliği gibi diğer ağır siyanoz nedenlerinin bulunmadığının gösterilmesi önemlidir.
Yenidoğanlarda ve küçük bebeklerde methemoglobinemi gelişme riski yüksektir(Bkz. Bölüm 4.2. ve 4.4).

Not: Düşük konsantrasyonlardaki methemoglobinemi bile nabızdan yapılan oksimetri ölçümlerini etkileyerek oksijen satürasyonunu gerçekte olduğundan daha düşük gösterir.

Methemoglobineminin tedavisi
Klinik açıdan belirgin methemoglobinemi, 1 mg/kg vücut ağırlığı dozunda % 1'lik metilen mavisi çözeltinin 5 dakikalık tek doz intravenöz enjeksiyonu ile hızla tedavi edilebilir. Siyanoz yaklaşık 15 dakika içinde kaybolur. Metilen mavisi yüksek konsantrasyonlarda hemoglobini okside ettiğinden bu doz tekrarlanmamalıdır.
Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)' ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Lokal anesteziklerin yanlışlık sonucu damar içine enjekte edilmesi, hemen (saniyeler ila birkaç dakika arasına) sistemik toksik etkilere sebep olabilir. Doz aşımı durumunda, lokal anesteziğin kan konsantrasyonunun daha yavaş artışından dolayı sistemik toksisite daha sonra(enjeksiyondan 15-60 dakika sonra) gözükür (Bkz. 4.8. "Akut sistemik toksisite" ve "Akut sistemik toksisitenin tedavisi").

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grubu: Anestezikler- Lokal Anestezikler
ATC kodu: NO1BB04

Prilokain hidroklorür (PRİCAİN), amid grubu bir lokal anesteziktir. Etki başlama süresi, etki süresi ve gücü açısından lidokaine benzer. % 2'lik çözeltinin etkisi, epidural yoldan verildiğinde $1^{1/2}$ -2 saat, periferal sinir bloğu ile 4 saate kadar sürer. %1'lik konsantrasyonda verildiğinde, motor sinir liflerindeki etkisi daha azdır ve etki süresi daha kısadır. Aynı dozdaki lidokaine göre prilokainin tepe plazma konsantrasyonu daha düşüktür ve daha hızlı atılır. Prilokainin akut toksisitesi lidokainden daha azdır.
Prilokainin lokal anestezik etkisinin başlaması ve etkinin süresi doza ve uygulama yerine bağlıdır. Bununla birlikte, methemoglobinemiye yol açma riski, sürekli anestezi tekniklerinde kullanımını engellemektedir.

Prilokain, diğer lokal anestezikler gibi, sinir membranından sodyum iyonlarının içeriye girmesini engelleyerek sinir lifleri boyunca uyarının iletilmesini geri dönüşümlü olarak bloke eder. Sinir membranlarındaki sodyum kanalları, lokal anestezik moleküller için bir reseptör olarak kabul edilmektedir.
Lokal anestezik ilaçların, beyin ve miyokard gibi diğer uyarılabilen membranlar üzerinde benzer etkileri olabilir. Eğer sistemik dolaşıma yüksek miktarda ilaç geçerse, esas olarak

merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sisteme ait toksisite belirtileri ve bulguları ortaya çıkar.

Merkezi sinir sistemi toksisitesi, daha düşük plazma konsantrasyonlarında meydana gelir (Bkz. Bölüm 4.8) ve genellikle kardiyovasküler etkilerden önce görülür. Lokal anesteziklerin kalp üzerindeki doğrudan etkileri arasında iletimin yavaşlaması, negatif inotrop etki ve nihayet kardiyak arrest bulunur.

Epidural uygulamadan sonra eşlik eden sempatetik bloğun derecesine bağlı olarak dolaylı kardiyovasküler etkiler (hipotansiyon, bradikardi) ortaya çıkabilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Prilokainin pKa sabiti 7,89'dur ve bir N-heptan/pH 7,4 tamponunun partisyon katsayısı 0,9'dur. Prilokain pH 7,4'de 25'lik bir oktanol: su dağılım oranına sahiptir.

Emilim

Prilokain uygulamasından sonra tepe plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi, doza, uygulama yoluna, uygulama bölgesinin damarsal açıdan zenginliğine ve vazokonstriktör maddenin eşzamanlı uygulanmasına bağlı olarak değişir.

En yüksek plazma konsantrasyonları, interkostal sinir bloklarından sonra meydana gelir. Diğerleri azalma sırasına göre, lumbar epidural aralığa uygulanan enjeksiyonlar, brakiyal pleksus gibi büyük sinir blokları ve subkutan enjeksiyondur.

En yüksek plazma konsantrasyonlarının interkostal uygulamaları takiben görülmesinin nedeni, bu teknikte çok sayıda enjeksiyonun gerekli olması, çözeltinin daha geniş bir vasküler alana yayılması ve buna bağlı olarak emilimin hızlı gerçekleşmesi olabilir. Diğer yanda, lumbar epidural alandaki yağ dokusu, vasküler emilimi yavaşlatma eğilimi gösterecektir.

Dağılım

Prilokain, 2,37 L/dk'lık bir ortalama plazma klerensine, 190 litre ile 260 litre arası geniş bir görünür dağılım hacmine sahiptir. Prilokainin terminal yarı-ömrü 1,6 saattir. Plazmada proteine bağlanma oranı % 40'tır(başlıca alfa-$_1$ – asit glikoproteine).

Biyotransformasyon

Prilokain, karaciğerde temel olarak amid hidrolizi ile metabolize olarak o-toluidin ve N-propilamine dönüşür. o-toluidin, daha sonra hidroksilasyonla methemoglobinemi meydana gelmesinden sorumlu olduğu düşünülen 2-amino-3hidroksitoluen ve 2- amino-5-hidroksitoluen metabolitlerine dönüşür. *In vitro* araştırmalarda ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, prilokainin akciğer ve böbrek dokusunda metabolize edildiği görülmüştür.

Eliminasyon

Prilokainin küçük bir oranı (<%5), idrarla değişmeden atılır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:
200-600 mg dozları arasında uygulanan prilokain miktarı ile doruk plazma konsantrasyonu arasında doğrusal bir ilişki vardır.

Prilokain plasentadan kolayca geçer ve bağlanmamış konsantrasyona hızla ulaşma bakımından denge halindedir. Fetal asidoz varsa, fetüsteki konsantrasyon daha yüksek olabilir. Yenidoğanlarda prilokainin eliminasyon yarılanma süresi hakkında bilgi yoktur.

Ağır karaciğer sirozu ve konjestif kalp yetmezliği gibi hastalıkların prilokainin dağılımını ne şekilde etkilediği kesin olarak bilinmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Hayvan çalışmalarında, prilokainin yüksek dozlarından sonra kaydedilen toksisitenin bulgu ve belirtileri, merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerin sonuçlarıdır. Sıçanlarda yapılan tek bir çalışmada tekrarlanan doz uygulamasından sonra hafif methemoglobinemi görülmüştür. Bu durum ayrıca, prilokainin aşırı dozda ya da endikasyon dışı kullanımının bir sonucu olarak oluşan terapötik durumlarda da nadiren görülür. İlaca bağlı advers etkiler, üreme toksisitesi çalışmalarında görülmemiş, prilokain *in vitro* ya da *in vivo* mutagenesite testlerinde mutajenik potansiyel göstermemiştir. Prilokainin terapötik kullanım süresi ve endikasyonu nedeni ile bu ilaç ile kanser çalışmaları yapılmamıştır.

Prilokainin bir metaboliti olan o-toluidin, mutajenik aktivite belirtisi göstermiştir. Kronik olarak maruz kalma durumunu değerlendiren preklinik toksikolojik çalışmalarında, metabolit o-toluidinin kanserojenik potansiyeli olduğu gösterilmektedir. Prilokainin aralıklı kullanımı sonucu hesaplanan maksimum maruziyet ile preklinik çalışmalarda kullanım sonucu maruziyetini kıyaslayan risk değerlendirme raporları, klinik kullanımda geniş bir güvenlilik aralığı olduğunu göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Sodyum klorür
Sodyum hidroksit / hidroklorik asit
Metil parahidroksibenzoat (E218)
Enjeksiyonluk su
PRİCAİN enjeksiyonları, steril, izotonik sulu çözeltilerdir. Tek dozluk flakonlar ve ampuller, **koruyucu madde içermez ve sadece tek kullanımlıktır.** Çok dozlu flakonlar koruyucu içermektedir.

6.2 Geçimsizlikler
Prilokainin çözünürlüğü, pH değeri 7'den yüksek olan ortamlarda sınırlıdır. Presipitasyon meydana gelebileceğinden, karbonat gibi alkali çözeltilerin eklenmesi düşünülüyorsa bu durum göz önüne alınmalıdır.

6.3. Raf ömrü
36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25ºC'nin altında, oda sıcaklığında saklayınız.
Dondurmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Kutuda, kauçuk tıpa üzerinde Al/PP flip-off kapak ile kapatılmış amber renkli Tip I cam flakonda 20 mL çözelti.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Koruyucu madde içermeyen çözeltiler, ambalajı açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır
Arta kalan çözeltiler atılmalıdır. Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

Çok dozlu flakonlarda mikrobiyal kontaminasyon riski, tek kullanımlık flakonlara göre daha fazladır. Bu nedenle mümkün olduğu sürece tek dozluk flakonlar kullanılmalıdır. Çok dozlu flakonlar kullanıldığında kontaminasyonu önlemek için aşağıdakiler dahil uygun kontrol işlemleri yapılmalıdır.
- Tek kullanımlık steril enjeksiyon malzemelerinin kullanılması
- Flakona her giriş için steril iğne ve şırınga kullanılması
- Çoklu doz içeren bir flakonun içine kontamine olmuş sıvı ya da madde girişinin önlenmesi
- Çoklu doz içeren flakonlar, flakon açıldıktan sonra 3 günden daha fazla süre ile kullanılmamalıdır.

PRİCAİN'in yeniden sterilizasyon işlemi önerilmemektedir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Adı: POLİFARMA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
Adresi: Vakıflar OSB Mahallesi, Sanayi Caddesi, No:22/1 Ergene/TEKİRDAĞ
Tel: 0 282 675 14 04
Faks: 0 282 675 14 05

8. RUHSAT NUMARASI
2014/763

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk Ruhsat Tarihi: 26.09.2014
Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ

17.10.2019