

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PRİLOSEL %2 enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

20 mL'lik her flakonda;

Etkin madde:

Prilokain hidroklorür 400 mg (20 mg/mL)

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür: 120 mg

Metil parahidroksibenzoat: 20 mg

Sodyum hidroksit: k.m.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk berrak, renksiz çözelti içeren flakon.

PRİLOSEL, steril, izotonik, aköz enjektabl çözeltidir. Çözeltinin pH'ı 5,0 - 7,0'dır. Koruyucu olarak metil parahidroksibenzoat içerir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PRİLOSEL, 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 beklenen 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	20-30	200-300	15-30	1-1.5
	20	15-25	300-500	15-30	1,5-2
IV bölgesel (Bier bloğu)					
a. Üst ekstremité ^{b)}	5	40	200	10-15	Turnike çözülene kadar
b. Alt ekstremité ^{b)}					
i) Uyluk turnikesi	5	60	300	10-15	- " -
ii) Baldır turnikesi	5	40	200	10-15	- " -
İntra-artiküler blok ^{c)}	5	≤ 60	≤ 300	5-10	Arınma (wash-out) döneminde
	10	≤ 40	≤ 400	5-10	n sonra 30- 60 dk.
Alan Bloğu (örn. Küçük sinir blokları ve infiltrasyon)					
İnfiltrasyon	5	≤ 100	≤ 500	1-2	1,5-2
	10	≤ 50	≤ 500	1-2	2-3
Dijital blok ^{d)}	10	1-5	10-50	2-5	1,5-2
İnterkostal (sinir başına)					
Aynı anda bloke edilen en fazla sinir adedi ≤10 olmalıdır.	10	2-5	20-50	3-5	1-2
Retrobulbar ^{d)}	20	4	80	3-5	1,5-2
Peribulbar ^{d)}	10	10-15	100-150	3-5	1,5-2
Majör sinir bloğu					

Brakiyal pleksus: Aksiller	10	40-50	400-500	15-30	1,5-2
Supraklaviküler, Interskalen ve subklaviyan perivasküler	10	30-40	300-400	15-30	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 anesteziye ilişkin, operasyon sonrası intraartiküler devamlı infüzyonu alan hastalarda kondrolizise ilişkin pazarlama sonrası raporlar mevcuttur. PRILOSEL 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 anesteziye 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'lık 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 farkedilebilir. 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 anesteziye 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).

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda kullanımı ile ilgili uyarı için bkz. Bölüm 4.4.

4.3. Kontrendikasyonlar

PRİLOSEL,

- Amid grubu lokal anesteziyelere 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 anesteziyelere ya da metaboliti olan PABA’ya alerjisi olan hastalarda parabenleri içeren prilokain formülasyonların kullanımından, kaçınılmalıdır.
- Konjenital yada 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 yanlılıkla 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 bulunduğu 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. PRILOSEL 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 anestezi infüzyonu alan hastalarda kontrolize 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 PRILOSEL'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 (methemoglobinemi 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 semptomimetik ile derhal tedavi edilmeli ve gerektiğinde 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 DSÖ tarafından erişkin için önerilen maksimum günlük 2 g sodyum alım miktarının %2,36'sına eşdeğer 20 mL başına 47,2 mg mg sodyum içerir.

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 anesteziikleri 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 bileşikler) 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)

PRİLOSEL'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 anesteziiklere 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 PRİLOSEL (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 Yeteneđi /Fertilite

İlacı bağlı advers etkiler, üreme toksitesi çalışmalarında görülmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Lokal anestetikler doğrudan anestetik 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

PRİLOSEL'in advers reaksiyon profili diğer amid yapılı lokal anestetiklerinkine 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 ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: methemoglobinemi (Bkz. Bölüm 4.9) ve siyanoz**

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: alerjik reaksiyonlar, anafilaktik reaksiyon, ürtiker, ödem, dispne

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

Göz hastalıkları

Seyrek: akut diplopi

Kardiyak hastalıkları

Yaygın: bradikardi

Seyrek: kardiyak arrest, kardiyak aritmiler

Vasküler hastalıkları

Çok yaygın: hipotansiyon*

Yaygın: hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Seyrek: solunum depresyonu

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: bulantı*

Yaygın: kusma*

*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. Dizatri, 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 hiperkarbi ortaya çıkar. Ağır vakalarda apne görülebilir. Asidoz, hiperkalemi, hipokalsemi ve hipoksi artar ve lokal anesteziklerin toksik etkilerini güçlendirir.

Düzelme, lokal anesteziğin 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 dolaşımında 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 anestezi 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. "Methemoglobinin 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.

Methemoglobinin tedavisi

Klinik açıdan belirgin methemoglobinemi, 1 mg/kg vücut ağırlığı dozunda %1'lik metilen mavisi solüsyonunun 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; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Lokal anesteziklerin yanlışlık sonucu damar içine enjekte edilmesi, hemen (saniyeler ile birkaç dakika arasında) 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: N01BB04

Prilokain hidroklorür (PRİLOSEL), amid grubu bir lokal anesteziktir. Etki başlama süresi, etki süresi ve gücü açısından lidokaine benzer. %2’lik çözeltinin etkisi, epidural yoldan verildiğinde 1½-2 saat, periferik 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 uygulamalarda 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'te 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, lumbal epidural aralığa uygulanan enjeksiyonlar, brakial pleksus gibi büyük sinir blokları ve subkutan enjeksiyondur.

En yüksek plazma konsantrasyonlarının interkostal uygulamaları takiben görülmesinin nedeni, bu teknikte çok sayıda enjeksiyonun gerekli olması, solüsyonun daha geniş bir vasküler alana yayılması ve buna bağlı olarak emilimin hızlı gerçekleşmesi olabilir. Diğer yanda, lumbal 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-3-hidroksitoluen 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, fetusteki 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 güvenlik 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. İlaça 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 prelinik toksikolojik çalışmalarında, metabolit o-toluidinin kanserojenik potansiyeli olduğu gösterilmektedir. Prilokainin aralıklı kullanımı sonucu hesaplanan maksimum maruziyet ile prelinik çalışmalarda kullanım sonucu maruziyetini kıyaslayan risk değerlendirme raporları, klinik kullanımda geniş bir güvenlik aralığı olduğunu göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Metil parahidroksibenzoat (E218)

Sodyum hidroksit

Hidroklorik asit

Enjeksiyonluk su

PRİLOSEL enjeksiyonları, steril, izotonik sulu çözeltilerdir. Flakonlar koruyucu içermektedir.

6.2. Geçimsizlikler

Prilokainin çözünürlüğü, pH değeri 7,0'dan yüksek olan ortamlarda sınırlıdır. Presipitasyon meydana gelebileceğinden, karbonat gibi alkali çözeltilerin eklenmesi düşünüüyorsa bu durum göz önüne alınmalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Dondurmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, amber renkli tip I cam flakonda 20 mL çözelti.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

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
- Flakonun içine kontamine olmuş sıvı ya da madde girişinin önlenmesi
- Flakon açıldıktan sonra 3 günden daha fazla süre ile kullanılmamalıdır.

PRİLOSEL'in yeniden sterilizasyon işlemi önerilmemektedir.

7. RUHSAT SAHİBİ

HAYER FARMA İlaç A.Ş.

Akbaba Mah. Maraş Cad. No:52/2/1

Beykoz/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2022/56

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 18.02.2022

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ