

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Takipril 20 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää 20 mg prilokaiinihydrokloridia (mikä vastaa 2 %:a)

1 ampulli, jossa on 5 ml liuosta, sisältää 100 mg prilokaiinihydrokloridia

Apuaineet:

0,0086 mg natriumia 1 ml:ssa

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos. Kirkas, väritön liuos.

Liuoksen pH on välillä 5,0–6,0. Liuos on hyperbaarinen ja sen osmolaliteetti on 490–540 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Takipril on tarkoitettu aikuisten spinaalipuudutukseen lyhytaikaisissa kirurgisissa toimenpiteissä (ks. kohta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Vain sairaalakäyttöön

Spinaalipuudutuksen saa antaa vain sen antamiseen perehtynyt hoitohenkilöstö, jolla on tarvittavat tiedot ja kokemus spinaalipuudutuksen antamisesta (tai tällaisen hoitohenkilöstön ohjauksessa) (ks. kohta 4.4).

Hätätilanteessa tarvittavien välineiden, lääkkeiden ja hätätilanteisiin koulutetun henkilökunnan tulee olla välittömästi saatavilla esimerkiksi ilmäteiden varmistamista ja hapen antamista varten, sillä paikallisuudutteen käytön jälkeen on harvoin ilmoitettu vakavia, jopa kuolemaan johtavia reaktioita, myös silloin kun potilaalla ei ole aiemmin ilmennyt yliherkkyyttä.

Jos akuutin systeemisen toksisuuden tai täydellisen spinaaliblokin oireita havaitaan, paikallisuudutteen anto täytyy lopettaa välittömästi (ks. kohta 4.4).

Annostus

Annos tulee määrittää yksilöllisesti ja tapauskohtaisesti. Annosta määritettäessä ota huomioon potilaan terveydentila ja muut samanaikaisesti annettavat lääkkeet. Käytetään pienintä mahdollista annosta. Vaikutuksen kesto riippuu annoksesta.

Suosituilla annoksilla saadaan aikaan tehokas salpaus yhdellä annoksella keskipituisella ja -painoisella (noin 70 kg) potilaalla. Vaikutuksen laajuus ja kesto vaihtelevat suuresti yksilöstä toiseen. Anestesiologin kokemus ja tieto potilaan yleisilasta ovat välttämättömiä annoksen määräämisessä.

Annostelun suhteen on seuraava ohje:

Aikuiset

<i>Tarvittavan sensorisen salpauksen laajuus T10</i>	<i>ml</i>	<i>mg</i>	<i>Keskimääräinen vaikutusaika (minuutteja)</i>
	2–3	40–60	Noin 100–130

Yleisenä ohjeena suurin suositeltu annos on 80 mg prilokaiinihydrokloridia (= 4 ml Takiprilia).

Pediatriset potilaat

Takipriilin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Takiprilia ei suositella käytettäväksi lapsille ja nuorille.

Alle 6 kuukauden ikä on Takipriilin käytön vasta-aihe (ks. kohta 4.3).

Erityisryhmät

Potilaille, joiden yleiskunto on heikentynyt, suositellaan käytettäväksi tavallista pienempiä annoksia. Myös potilaille, joilla on todettu samanaikainen sairaus (esim. verisuonitukos, arterioskleroosi, diabeettinen polyneuropatia), annetaan tavallista pienempi annos.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminnassa suositellaan annossuositusalueen pienimpien annosten käyttämistä.

Antotapa

Koska Takipril sisältää glukoosia, sitä saa käyttää vain spinaalipuudutukseen. Sitä ei suositella epiduraalipuudutukseen.

Injisoi Takipril intratekaalisesti nikamienväliseen tilaan L2/L3, L3/L4 ja L4/L5.

Anna injektio hitaasti sen jälkeen kun olet aspiroinut hyvin pienen määrän selkäydinnestettä oikean pistospaikan varmistamiseksi ja tarkista potilaan vitaletoiminnat erittäin huolellisesti ja pidä jatkuvasti puhekontakti potilaaseen. Jos akuutin systeemisen toksisuuden tai täydellisen spinaaliblokin oireita havaitaan, paikallisuudutteen anto täytyy lopettaa välittömästi (ks. kohta 4.4).

Jos potilas on istuvassa asennossa, injisointi liuos leviää pääasiassa kaudaalisesti (sakrumin suuntaan); jos potilas on makuulla, puudutusaine leviää painovoiman kautta potilaan asennosta riippuen (Trendelenburg ja anti-Trendelenburg).

Apuaineena olevan glukoosin vuoksi Takipriilin tiheys on 1,026 g/g 20 °C:ssa, mikä vastaa 1,021 g:aa/g 37 °C:ssa.

4.3 Vasta-aiheet

Takiprilia ei saa käyttää potilaille, joilla on

- yliherkkyys prilokaiinihydrokloridille, muille amidirakenteisille paikallisuudutteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille,

- vaikeita sydämen johtumishäiriöitä,
- vaikea anemia,
- kompensoimaton sydämen vajaatoiminta,
- kardiogeeninen ja hypovoleeminen sokki,
- synnynnäinen tai hankittu methemoglobinemia,
- samanaikainen antikoagulaatiohoito,
- yleisiä ja spesifejä subaraknoidaalianestesian tekniikkaan liittyviä vasta-aiheita

Takipriilin käyttö on vasta-aiheista alle 6 kuukauden ikäisillä lapsilla suurentuneen methemoglobinemiavaaran vuoksi. Takipril 20 mg/ml injektionesteen suonensisäinen käyttö on vasta-aiheista. Takipriilia ei saa injisoida infektoituneelle alueelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Koska Takipril sisältää glukoosia, sitä saa käyttää vain spinaalipuudutukseen. Sitä ei suositella epiduraalipuudutukseen.

Prilokaiini voi potentoida methemoglobiinin muodostumista, jos sitä käytetään yhtä aikaa methemoglobiinin muodostusta indusoivien lääkeaineiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Spinaalipuudutuksen saa antaa vain sen antamiseen perehtynyt hoitohenkilöstö, jolla on tarvittavat tiedot ja kokemus spinaalipuudutuksen antamisesta (tai tällaisen hoitohenkilöstön ohjauksessa). Vastaava lääkäri vastaa toimenpiteistä, joita tarvitaan intravaskulaarisen injektion välttämiseksi.

Lisäksi lääkärin on välttämätöntä tietää kuinka tunnistetaan ja hoidetaan haittavaikutuksia, systeemistä toksisuutta ja muita komplikaatioita. Jos havaitaan akuutin systeemisen toksisuuden tai täydellisen spinaaliblokin merkkejä, paikallispuudutteen antaminen täytyy lopettaa välittömästi (ks. kohta 4.9).

Joitakin potilaita on seurattava erityisen tarkkaan, jotta vakavien haittavaikutusten vaaraa voidaan vähentää, myös silloin kun tietyille alueelle rajoittuva anestesia on paras vaihtoehto kirurgista toimenpidettä varten:

- Potilaat, joilla on täydellinen tai osittainen johtumiskatkos, koska paikallispuudutteet voivat hidastaa johtumista.
- Potilaat, joilla on vaikea sydämen dekompenzaatio. Myös methemoglobinemian vaara tulee ottaa huomioon (ks. kohta 4.8).
- Potilaat, joilla on edennyt maksan tai munuaisten vaurio.
- Iäkkäät potilaat ja potilaat, joiden yleistila on heikentynyt.
- Potilaat, joilla on luokan III rytmihäiriölääkitys (esim. amiodaroni). Näitä potilaita tulee tarkkailla huolellisesti ja heillä tulee olla EKG-seuranta, koska sydämeen kohdistuvat vaikutukset voivat summutua (ks. kohta 4.5).
- Potilaat, joilla on akuutti porfyria. Takipriilia tulisi antaa vain, jos sen käyttö on ehdottoman välttämätöntä, koska Takipril voi mahdollisesti pahentaa porfyriaa. Asianmukaisia varotoimenpiteitä tulee noudattaa kaikilla porfyriapotilailla.

Luotettavan laskimoyhteyden varmistaminen on suositeltavaa.

Kuten kaikkia paikallispuudutteita käytettäessä, valtimopaine voi alentua ja sydämen syketiheys voi hidastua.

Suuren riskin potilaiden kohdalla suositellaan, että heidän yleistilaansa pyritään parantamaan ennen toimenpidettä.

Spinaalipuudutuksen harvinainen mutta vakava haittavaikutus on korkea tai totaali spinaaliblokki ja siitä seuraava sydämen ja verenkierron ja hengityksen lamaantuminen. Kardiovaskulaarinen lama

johtuu sympaattisen hermoston laajasta salpauksesta, mikä voi johtaa vaikeaan hypotensioon ja bradykardiaan, jopa sydämen pysähtymiseen. Hengityslama johtuu hengitysilihasten ja pallean salpaantumisesta.

Eryteisesti iäkkäillä potilailla ja raskauden loppuvaiheessa olevilla potilailla on suurentunut korkean tai totaalisen spinaaliblokin vaara: sen vuoksi puudutteen annoksen pienentäminen on viisasta.

Etenkin iäkkäillä potilailla valtimopaine voi odottamatta alentua spinaalipuudutuksen komplikaationa. Spinaalipuudutus voi harvoin aiheuttaa hermovauriota, joka ilmenee parestesiana, tunnon alenemisena, motorisena heikkoutena ja halvaantumisenä. Joskus nämä oireet ovat pysyviä.

Ei ole näyttöä siitä, että spinaalipuudutus pahentaisi neurologisia häiriöitä, kuten multipeliskleroosia, hemiplegiaa, paraplegiaa tai neuromuskulaarisia häiriöitä. Siitä huolimatta spinaalipuudutus pitää antaa varoen. Huolellista hyödyn ja haittojen arviointia suositellaan ennen hoitoa.

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos (suurin annos 4 ml Takiprilia) eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Prilokaiini voi potentoida muiden methemoglobinemiaa aiheuttavien lääkkeiden (esim. sulfonamidit, malarialääkkeet, natriumnitroprussidi ja nitroglyseriini) aikaansaamaa methemoglobinemiaa.

On mahdollista, että haittavaikutukset summautuvat, jos käytetään samanaikaisesti prilokaiinia ja muita paikallispuudutteita tai lääkkeitä, jotka muistuttavat kemialliselta rakenteeltaan prilokaiinia, esim. tietyt rytmihäiriölääkkeet kuten aprindiini, lidokaiini, meksiletiini ja tokainidi. Prilokaiinin ja luokan III rytmihäiriölääkkeiden (esim. amiodaroni) yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu, mutta myös tässä tapauksessa tulee olla varovainen (ks. kohta 4.4).

Eri paikallispuudutteiden yhdistäminen aiheuttaa lisää vaikutuksia, jotka vaikuttavat sydän- ja verenkiertojärjestelmään ja keskushermostoon.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Prilokaiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa. Prilokaiini läpäisee istukan. On raportoitu tapauksia, joissa vastasyntyneellä on ollut hoitoa vaativa methemoglobinemia, kun synnytyksen aikana on annettu prilokaiinia paraservikaalipuudutuksen tai häpyalueen puudutuksen aikaansaamiseksi. Sikiön kuolemaan johtaneita bradykardiatapauksia on esiintynyt käytettäessä muita amidirakenteisia paikallispuudutteita paraservikaalipuudutukseen. Eläinkokeissa on havaittu kehitystoksisuutta (ks. kohta 5.3). Takiprilia voidaan sen vuoksi antaa vain tapauksissa, missä sen käyttö on ehdottoman välttämätöntä. Prilokaiinin käyttöä paraservikaalipuudutukseen tai häpyalueen puudutukseen pitää välttää.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö prilokaiini ihmisen rintamaitoon. Jos prilokaiinin antaminen on tarpeen rintaruokinnan aikana, rintaruokintaa voi jatkaa noin 24 tuntia hoidon jälkeen.

Hedelmällisyys

Prilokaiinin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Prilokaiinilla ei ole vaikutusta uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Takiprilia käytettäessä lääkäri päättää kussakin tapauksessa, voiko potilas ajaa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Mahdolliset Takipriilin käytöstä johtuvat haittavaikutukset ovat yleensä samanlaisia kuin muiden amidirakenteisten spinaalipuudutukseen käytettyjen paikallispuudutteen haitat. Lääkkeen aiheuttamia haittavaikutuksia on vaikea erottaa hermojen puudutuksen aiheuttamista fysiologisista vaikutuksista (esim. valtimopaineen aleneminen, bradykardia, tilapäinen virtsaretentio), injektion suorista (esim. spinaalihematooma) tai epäsuorista (esim. meningiitti) vaikutuksista tai selkäydinnesteen menetyksestä johtuvista vaikutuksista (esim. lannepiston jälkeinen päänsärky).

Haittavaikutusten yleisyydet on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Harvinainen	Methemoglobinemia, syanoosi
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Anafylaktiset reaktiot / anafylaktinen sokki, allergiset reaktiot, kutina
Hermosto	Yleinen	Tuntohäiriöt, huimaus
	Melko harvinainen	Keskushermostotoksisuuden oireet ja löydökset (kouristelu, suun ympäristön tuntohäiriö, tajunnan menetys, vapina, kielen puutuminen, puhehäiriöt, kuulohäiriöt, tinnitus, näköhäiriöt)
	Harvinainen	Araknoidiitti, neuropatia, ääreishermostojen vauriot
Silmät	Harvinainen	Diplopia
Sydän	Melko harvinainen	Bradykardia
	Harvinainen	Sydänpysähdys, rytmihäiriöt
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Hypotensio
	Melko harvinainen	Hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinainen	Hengityslama
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Selkäkipu, tilapäinen lihasheikkous
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Yleinen	Oksentelu

Kaikkien injisoitujen paikallispuudutteen intoksikaatio-oireet ovat samanlaisia sekä ilmenemismuodon että hoidon suhteen.

Vaikka Takipriilin on osoitettu olevan kliinisesti hyvin siedetty, ei-toivottuja toksisia vaikutuksia ei voida sulkea pois, jos pitoisuus plasmassa ylittää kriittisen tason. Haittavaikutukset näkyvät pääasiassa keskushermostoon ja sydän- ja verenkiertoelimistöön kohdistuvina oireina.

Tehokkain haittoja ehkäisevä keino on noudattaa hyvin tarkasti Takiprilin annostusohjeita, mihin kuuluu välttämättömänä osana se, että lääkäri seuraa vaikutusta (katse- ja puhekontakti potilaaseen) sekä huolellinen aspiraatio ennen kuin liuosta injisoidaan.

Lievät häiritsevät vaikutukset (huimaus tai pökertyneisyys) voivat johtua kohtalaisesta yliannoksesta ja yleensä ne häviävät nopeasti, kun annosta pienennetään tai Takiprilin antaminen keskeytetään.

Vakavat häiritsevät vaikutukset johtuvat huomattavasta yliannoksesta ja/tai vahingossa verisuoneen tapahtuneesta injektioista. Ne ilmenevät aivokuoren tai ytimen ärsytyksestä ja/tai lamasta johtuvina keskushermosto-oireina (levottomuus, puhehäiriöt, sekavuus, huimaus, lihasnykäykset, krampit, oksentelu, tajunnan menetys, hengityksen pysähtyminen ja mydriaasi) ja sydämen ja verenkierron oireina (kohonnut valtimopaine ja sydämen syke, rytmihäiriöt, valtimopaineen aleneminen, asystolia) (ks. kohta 4.9).

Lisäksi sydämen johtoradan estymisen tai salpautumisen seurauksena sydämen syke voi hidastua ja sydänlihaksen lamaanumista voi ilmetä.

Takiprilin metaboliaan (maksat) ja erittymiseen (munuaiset) liittyvät ongelmat tulevat myös muistua mahdollisina häiritsevät vaikutuksia aiheuttavina tekijöinä.

Epäillyistä häiritsevät vaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä häiritsevät vaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä häiritsevät vaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden häiritsevät vaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Ei ole todennäköistä, että Takipril suositteluna annoksina saisi plasmassa aikaan pitoisuuksia, joihin liittyisi systeemistä toksisuutta.

Akuutti systeeminen toksisuus

Systeemiset häiritsevät vaikutukset, joita voi esiintyä kun prilokaiinin pitoisuus plasmassa on yli 5-10 mikrogrammaa/ml, ovat iatrogeenisia, farmakodynaamisia tai farmakokineettisiä ja kohdistuvat keskushermostoon ja sydän- ja verenkiertoelimistöön. Iatrogeenisten häiritsevät vaikutusten syitä ovat:

- liuosta injisoidaan liian suuri määrä
- vahingossa verisuoneen annettu injektio
- väärä potilaan asento
- korkea spinaalianestesia (huomattava valtimopaineen aleneminen)

Jos lääke on vahingossa injisoitu laskimoon, toksiset vaikutukset näkyvät 1–3 minuutin kuluessa. Sen sijaan jos annetaan liian suuri annos, korkeimmat pitoisuudet plasmassa saavutetaan vasta 20–30 minuutin kuluttua, injektioaikasta riippuen, ja toksisuuden oireet ilmenevät viiveellä.

Yliannoksen oireet voidaan jaotella kahteen luokkaan, jotka eroavat laadultaan ja voimakkuudeltaan:

a) Keskushermoston oireet

Yleensä ensimmäiset oireet ovat suun alueen tuntuhäiriöt, kielen puuttuminen, pökertyneisyyden tunne, kuulohäiriöt ja korvien soiminen. Näköhäiriöt ja lihassupistukset ovat vakavampia ja edeltävät yleistyneitä kouristuksia. Näitä oireita ei saa erehtyä pitämään neuroottisena käytöksenä. Seuraavia

oireita voivat olla tajunnan menetys ja toonis-klooniset kouristukset, jotka yleensä kestävät muutamasta sekunnista muutamaan minuuttiin. Kouristuksia seuraa välittömästi hypoksia ja veren kohonnut hiilidioksidipitoisuus (hyperkapnia), joka johtuu lisääntyneestä lihasaktiivisuudesta yhdessä hengityksen lamaantumisen kanssa. Vakavissa tapauksissa voi tapahtua hengityspysähdys. Asidoosi potentoi paikallispuudutteen toksisia vaikutuksia.

Keskushermosto-oireiden väheneminen tai paraneminen voi johtua paikallispuudutteen jakaantumisesta keskushermoston ulkopuolelle ja sen jälkeen tapahtuvasta metaboliasta ja erittymisestä. Toipuminen voi olla nopea, paitsi jos on käytetty valtavia määriä.

b) Kardiovaskulaariset oireet

Vakavissa tapauksissa voi ilmetä sydän- ja verisuonijärjestelmään kohdistuvaa toksisuutta. Hypotensio, bradykardia, rytmihäiriö ja myös sydämen pysähtyminen ovat mahdollisia, jos paikallispuudutteen pitoisuus elimistössä on korkea.

Ensimmäiset toksiset keskushermosto-oireet tavallisesti edeltävät toksisia kardiovaskulaarisia vaikutuksia. Tämä ei päde, jos potilas on nukutettu tai voimakkaasti sedatoitu esimerkiksi bentsodiatsepiineillä tai barbituraateilla.

Akuutin systeemisen toksisuuden hoito

Seuraavat toimenpiteet tulee tehdä välittömästi:

- Lopeta Takipriilin antaminen.
- Varmista riittävä hapen saanti: pidä ilmatiet avoimena, anna happea, aloita koneellinen ventilaatio (intubaatio) jos tarpeen.

Kardiovaskulaarisen lamaantumisen tapahtuessa verenkierto tulee stabiloida. Jos potilaalla on kouristuksia, jotka eivät hellitä spontaanisti 15–20 sekunnin kuluttua, suositellaan epilepsialääkkeen antamista laskimoon.

Keskushermostoon vaikuttavien analeptien käyttö on vasta-aiheista, jos paikallispuudute on aiheuttanut myrkytystilan!

Vakavien komplikaatioiden kohdalla on suotavaa, että hoitoon osallistuu hätälääketieteeseen ja elvytykseen erikoistunut lääkäri (esim. anesthesiologi).

Methemoglobinemia

Prilokaiinin anto voi aiheuttaa methemoglobinemiaa. Takipril on vasta-aiheista, jos alueellisen anestesian aikaansaaminen vaatii jatkuvaa annostelua. Subaraknoidaalianestesiassa käytetyt annokset eivät saa veressä aikaan pitoisuuksia, jotka aiheuttavat methemoglobinemiaa, jota esiintyy, jos annetun prilokaiinihydrokloridin määrä on vähintään 600 mg.

Prilokaiinin metaboliitti, o-toluidiini, voi aiheuttaa methemoglobiinin muodostumista. Yleensä methemoglobiinin muodostuminen on kliinisesti merkityksetöntä, paitsi jos potilaalla on erittäin vaikea anemia tai huomattava sydämen dekompensointi.

Vaikeasti aneemisille potilaille voi kehittyä hypoksia. On tärkeää sulkea pois muut vakavat syanoosin syyt, esimerkiksi akuutti hypoksia ja/tai sydämen vajaatoiminta.

Methemoglobinemian hoito

Todettu methemoglobinemia lievittyy 15 minuuttia sen jälkeen, kun laskimoon on annettu toluidiiniä 2–4 mg/kg.

Lisätietoa:

Jopa pieni methemoglobiinin pitoisuus voi muuttaa pulssioksimetrin mittaustuloksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: anestesia-aineet, paikallispuudutteet, amidit

ATC-koodi: N01BB04

Vaikutusmekanismi

Prilokaiini on amidirakenteinen paikallispuudute. Prilokaiini estää ärtyvän kudoksen (esim. kaikkien hermosäikeiden [sensoristen, motoristen, autonomisen hermoston säikeet]) ärtyvyyttä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Prilokaiini estää sensoristen kipureseptoreiden toimintaa ja johtumista tuntohermoissa paikallisesti ja palautuvasti ja alentaa kipu-, kylmä-, lämpö-, kosketus- ja painetuntoa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Prilokaiini vähentää solukalvojen läpäisevyyttä natriumille. Tämä vähentää hermosäikeiden ärtyvyyttä suhteessa prilokaiinin pitoisuuteen vähentämällä nopeaa natriumin läpäisevyyden huippua, mikä tarvitaan aktiopotentiaalin syntyyn. Vaikutus riippuu aineen ja ympäröivän kudoksen pH:sta. Protonoitu muoto aiheuttaa paikallispuuduttavan vaikutuksen. Tulehtuneessa kudoksessa paikallispuuduttava vaikutus on heikompi ympäröivän kudoksen matalamman pH:n takia.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Intratekaalisessa käytössä pitoisuus plasmassa on tavallisesti lähes olematon.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Plasman proteiineihin sitoutuu noin 55 %.

Prilokaiinin hyötyosuus antopaikalla on 100 %.

Prilokaiinin päämetaboliitit ovat o-toluidiini ja N-n-propyylialaniini, joita amidaasit tuottavat maksassa ja munuaisissa. o-toluidiini hydrolysoituu *in vivo*, ja suurin osa annoksesta erittyy virtsaan 24 tunnin kuluessa. Muiden aromaattisten amiinien tavoin sen arvioidaan läpikäyvän metabolisen aktivaation ensin N-hydroksylaation kautta ja sitten sitoutuvan kovalentisti kudoksen makromolekyyleihin. o-toluidiini on voimakas hemoglobiinin ferriraudan hapetin.

Prilokaiinin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika 1,6 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ihmisillä paikallisesti käytettävät terapeuttiset annokset ovat lähellä niitä annoksia, jotka ovat eläimillä toksisia laskimoon annettuna. Eläimillä akuutin toksisuuden oireita ovat alentunut aktiivisuus, kouristukset, vaikeutunut hengitys, syanoosi ja sydämen vajaatoiminnan seurauksena kuolema.

Ihon alle annettu prilokaiinihydrokloridi-injektio 3 ml/kg aiheutti palautuvan kudoksen nekroosin rotilla. Apinoille annettu sama annos ei aiheuttanut vaurioita.

Annos 60 mg/kg prilokaiinia viitenä päivänä viikossa 7 viikon ajan aiheutti lievää painon laskua rotilla.

Mutageenisuustesteissä prilokaiinilla ei ollut mutageenisia vaikutuksia. Mahdollinen mutageenisuus perustuu tietoon metaboliitin, o-toluidiinin, geneettisiä vaurioita ja solujen proliferaatiota aiheuttavista vaikutuksista (kromosominutaatiot, aneuploidia, DNA:n korjautuminen, solujen konversio) erilaisissa *in vitro* -testeissä.

Rotalla ja hiirellä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa, joissa käytettiin suuria annoksia metaboliitti o-toluidiinia, todettiin pernan ja rakon kasvainten esiintymistiheyden suureneminen.

Kummatkaan näistä tuloksista eivät näytä oleellisilta ajatellen prilokaiinin lyhytaikaista terapeutista käyttöä ihmisillä; joka tapauksessa suositellaan suurten annosten pitkäaikaisen käytön välttämistä.

Prilokaiinilla ei ole vaikutusta uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen. Prilokaiinia saaneiden naarasrottien poikasten postnataalin henkiin jääminen oli kuitenkin alentunut. Yhdessä sikiötöksisuustutkimuksessa rotilla havaittiin sikiöiden kuolleisuuden lisääntymistä ja annoksesta riippuvaa hydronefroosia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vedetön glukoosi tai glukoosimonohydraatti
Natriumhydroksidi 1N (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Lääkevalmiste on käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Tyypin I kirkas väritön lasiampulli

Laatikossa on 10 ampullia, joista jokainen sisältää 5 ml injektioestettä, liuosta

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

5 ml injektioestettä sisältävät ampullit on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Käyttämätön valmiste on hävitettävä.

Valmiste tulee tarkistaa silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta liuosta, jossa ei ole hiukkasia, voi käyttää.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen, Saksa

Postiosoite:

B. Braun Melsungen AG,
34209 Melsungen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

31213

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.11.2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13.03.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.10.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Takipril 20 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska, lösning innehåller 20 mg prilokainhydroklorid (motsvarande 2 %)

1 ampull med 5 ml lösning innehåller 100 mg prilokainhydroklorid

Hjälpämne med känd effekt:

0,0086 mg natrium per ml

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning. Klar, färglös lösning.

pH-värdet är mellan 5,0 och 6,0. Lösningen är hyperbar med en osmolalitet som ligger mellan 490 och 540 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Takipril är indicerat till vuxna för spinalanestesi vid kortvariga kirurgiska ingrepp (se avsnitt 4.2).

4.2 Dosering och administreringsätt

Får endast användas på sjukhus

Spinalanestesi får endast administreras av (eller under överinseende av) specialläkare med nödvändig kunskap och erfarenhet (se avsnitt 4.4).

Utrustning, läkemedel och personal som är kapabla att hantera en nödsituation, t ex upprätthålla öppna luftvägar och ge syrgas måste finnas omedelbart tillgängliga, eftersom det i sällsynta fall har rapporterats allvarliga reaktioner, ibland med dödlig utgång, efter användning av lokalanestetika, även då individuell överkänslighet ej fanns i patientens anamnes.

Om tecken på akut systemisk toxicitet eller total spinalblockad observeras, måste injektionen med lokalanestesi omedelbart avbrytas (se avsnitt 4.4).

Dosering

Doseringen ska fastställas på individuell basis i överensstämmelse med karakteristika i det enskilda fallet. När dosen bestäms ska patientens fysiska tillstånd och samtidig administrering av andra läkemedel beaktas. Lägsta möjliga dos ska väljas.

Verkningstiden är dosberoende.

Rekommenderade doser gäller för vuxna med medellängd och medelvikt (cirka 70 kg) för att uppnå effektiv blockad med en enda administrering. Det finns stora individuella variationer när det gäller effektens omfattning och varaktighet. Anestesiläkarens erfarenhet samt kunskap om patientens allmäntillstånd är avgörande för att kunna fastställa dosen.

Följande riktlinjer gäller för dosering:

Vuxen population

<i>Omfattning av sensorisk blockad: Th 10</i>	<i>ml</i>	<i>mg</i>	<i>Genomsnittlig verkningstid (minuter)</i>
	2–3	40–60	Ca 100–130

Som en allmän riktlinje är den maximalt rekommenderade dosen 80 mg prilokainhydroklorid (= 4 ml Takipril).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Takipril för den pediatrika populationen har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Användning av Takipril hos barn och ungdomar rekommenderas inte.

Användning av Takipril hos barn yngre än 6 månader är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Särskilda populationer

Dosminskning rekommenderas hos patienter med nedsatt allmäntillstånd.

Minskad dos rekommenderas också för patienter med diagnostiserade samtidiga sjukdomstillstånd (t ex kärlockklusion, arterioskleros, diabetisk polyneuropati).

Vid nedsatt lever- eller njurfunktion rekommenderas en lägre dosnivå.

Administreringsätt

På grund av glukosinnehållet är Takipril endast avsedd för spinalanestesi. Det rekommenderas inte vid epiduralanestesi.

Injicera Takipril intratekalt i det intervertebrala rummet L2/L3, L3/L4 och L4/L5.

Administrera injektionen långsamt efter att ha aspirerat en minimimängd cerebrospinalvätska för att bekräfta rätt läge, kontrollera ytterst noggrant patientens vitala funktioner och upprätthåll kontinuerlig verbal kontakt med patienten. Om tecken på akut systemisk toxicitet eller total spinalblockad observeras, måste injektionen med lokalanestesi omedelbart avbrytas (se avsnitt 4.4).

Om patienten är sittande diffunderar den injicerade lösningen huvudsakligen i kaudal riktning (i riktning mot sacrum). Om patienten ligger ned diffunderar anestetikumet med hjälp av tyngdkraften i förhållande till patientens läge (Trendelenburg och anti-Trendelenburg).

På grund av hjälpämnet glukos är Takiprils densitet 1,026 g/g vid 20 °C motsvarande 1,021 g/g vid 37 °C.

4.3 Kontraindikationer

Takipril får inte användas hos patienter med

- överkänslighet mot prilokainhydroklorid, mot andra lokalanestetika av amidtyp eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1,
- allvarliga problem med hjärtats retledning,
- svår anemi,
- dekompenenserad hjärtinsufficiens,
- kardiogen och hypovolemisk chock,
- kongenital eller förvärvad methemoglobinemi,
- samtidig behandling med antikoagulantia,
- allmänna och specifika kontraindikationer för subaraknoid anestesiteknik.

Användning av Takipril till barn yngre än 6 månader är kontraindicerat på grund av en högre risk för utveckling av methemoglobinemi. Intravaskulär injektion av Takipril är kontraindicerad. Takipril får inte injiceras i infekterade områden.

4.4 Varningar och försiktighet

På grund av glukosinnehållet är Takipril endast avsedd för spinalanestesi. Det rekommenderas inte vid epiduralanestesi.

Prilokain kan öka bildandet av methemoglobin om det används tillsammans med läkemedel som är kända för att inducera methemoglobinbildning (se avsnitt 4.5).

Spinalanestesi får endast administreras av (eller under överinseende av) specialistläkare med härför nödvändig kunskap och erfarenhet. Den ansvarige läkaren ansvarar för att vidta de nödvändiga åtgärder som krävs för att undvika en intravaskulär injektion.

Det är dessutom viktigt att läkaren vet hur biverkningar, systemisk toxicitet och andra komplikationer känns igen och behandlas. Om tecken på akut systemisk toxicitet eller total spinalblockad observeras, måste injektionen med lokalanestesi omedelbart avbrytas (se avsnitt 4.9).

En del patienter kräver särskild tillsyn för att minska risken för allvarliga biverkningar, även när lokoregional anestesi utgör det optimala valet för det kirurgiska ingreppet:

- Patienter med total eller partiell hjärtblock, eftersom lokalanestetika kan hämma myokardiell överledning.
- Patienter med höggradig hjärtdekomensation. Risken för methemoglobinemi ska också beaktas (se avsnitt 4.8).
- Patienter med framskriden lever- eller njurskada.
- Äldre patienter och patienter med nedsatt allmäntillstånd.
- Patienter som behandlas med antiarytmika klass III (t ex amiodaron). Dessa patienter bör stå under noggrann övervakning och EKG-monitorering eftersom effekterna på hjärtat kan vara additiva (se avsnitt 4.5).
- Hos patienter med akut porfyri bör Takipril endast ges när en tvingande indikation för dess användning föreligger, då Takipril möjligen kan framkalla porfyri. Lämpliga försiktighetsåtgärder bör vidtas för alla patienter med porfyri.

Det rekommenderas att tillgång av tillförlitlig intravenös infart har säkerställts.

Som med alla lokalanestetika kan artärtrycket sjunka och hjärtfrekvensen bli långsammare.

Hos högriskpatienter rekommenderas att deras allmäntillstånd förbättras före ingreppet.

En sällsynt, men allvarlig biverkning vid spinalanestesi är hög eller total spinalblockad med åtföljande kardiovaskulär och respiratorisk depression. Kardiovaskulär depression framkallas av omfattande

blockad av sympatiska nervsystemet som kan orsaka svår hypotension och bradykardi, till och med hjärtstillestånd. Andningsdepression kan framkallas av blockad av andningsmuskulatur och diafragma.

I synnerhet hos äldre patienter och patienter i slutet av graviditeten finns en ökad risk för hög eller total spinalblockad, därför bör dosen av anestetika minskas.

Särskilt hos äldre patienter kan artärtrycket oväntat sjunka som en komplikation av spinalanestesi.

I sällsynta fall kan neurologisk skada uppkomma efter spinalanestesi som kännetecknas av parestesi, känselbortfall, motorisk svaghet och paralyt. Emellanåt kvarstår dessa symtom.

Det finns inga belägg för att neurologisk sjukdom, såsom multipel skleros, hemiplegi, paraplegi eller neuromuskulära sjukdomar kan påverkas negativt av spinalanestesi. Likväl bör det användas med försiktighet. Noggrann utvärdering av risk-nytta balansen rekommenderas före behandling.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos (maximal dos om 4 ml Takipril), d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Prilokain kan öka bildandet av methemoglobin om det används tillsammans med läkemedel som är kända för att inducera methemoglobinbildning (t ex sulfonamider, antimalariamedel, natriumnitroprussid och nitroglycerin).

Vid samtidig användning av prilokain och andra lokalanestetika eller läkemedel med en kemisk struktur liknande prilokainets, t ex vissa antiarytmika såsom aprindin, lidokain, mexiletin och tokainid, är det möjligt att fler biverkningar uppkommer. Interaktionsstudier har inte utförts med prilokain och antiarytmika klass III (t ex amiodaron), men försiktighet ska iaktas i dessa fall (se även avsnitt 4.4).

Kombinationen av olika lokalanestetika inducerar ytterligare effekter som påverkar det kardiovaskulära systemet och CNS.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användning av prilokain hos gravida kvinnor. Prilokain kan passera placentan. Vid obstetrisk användning av prilokain, efter paracervikal blockad eller pudendal anestesi, har fall av neonatal methemoglobinemi som kräver behandling rapporterats. Vid paracervikal blockad med andra lokalanestetika av amidtyp har fall av fetal bradykardi med dödlig utgång förekommit. Djurstudier har visat utvecklingstoxicitet (se avsnitt 5.3). Därför får Takipril bara ges i fall då det finns tvingande indikation för dess användning. Användning av prilokain för paracervikal blockad eller pudendal anestesi bör undvikas.

Amning

Det är okänt om prilokain utsöndras i bröstmjolk. Om administrering krävs under amning kan amningen återupptas cirka 24 timmar efter behandling.

Fertilitet

Det finns inga data tillgängliga med avseende på prilokains påverkan på fertilitet hos människa. Prilokain har ingen effekt på fertiliteten hos han- och honrättor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

När Takipril används, är det vid varje enskilt tillfälle läkarens ansvar att avgöra om patienten kan köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Möjliga biverkningar vid användandet av Takipril är i allmänhet likartade de biverkningar som ses för andra lokalanestetika av amidtyp som används för spinalanestesi. Biverkningar som orsakas av själva läkemedlet är svåra att skilja från de fysiologiska effekterna av nervblockaden (t ex minskat artärtryck, bradykardi, tillfällig urinretention), från direkta effekter (t ex spinalhematom) eller indirekta effekter (t ex meningit) orsakade av injektionen eller från effekter på grund av förlusten av cerebrospinalvätska (t ex postspinal huvudvärk).

Frekvensen av biverkningar klassificeras enligt följande: mycket vanliga: ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningar med fallande svårighetsgrad.

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Methemoglobinemi, cyanos
Immunsystemet	Sällsynta	Anafylaktisk chock, anafylaktiska reaktioner, allergiska reaktioner, klåda
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Parestesi, yrsel
	Mindre vanliga	Tecken och symtom på CNS-toxicitet (konvulsioner, cirkumoral parestesi, medvetslöshet, skakningar, domningar i tungan, talstörningar, hörselrubbningar, tinnitus, synstörningar)
	Sällsynta	Araknoidit, neuropati, skador på perifera nerver
Ögon	Sällsynta	Diplopi
Hjärtat	Mindre vanliga	Bradykardi
	Sällsynta	Hjärtstillestånd, arytm
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypotension
	Mindre vanliga	Hypertension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	Respiratorisk depression
Muskulo-skeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Ryggsmärta, tillfällig muskelsvaghet
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Kräkningar

Tecken på intoxikation från lokalanestetika är likartade för alla injicerade preparat, både på det sätt de manifesterar sig och på vilket sätt de behandlas.

Trots visad hög klinisk tolerans av Takipril kan toxiska reaktioner inte uteslutas vid plasmakoncentrationer över en kritisk nivå. Dessa biverkningar manifesteras huvudsakligen som symtom som påverkar det centrala nervsystemet och det kardiovaskulära systemet.

De mest effektiva profylaktiska åtgärderna består i att obetingat följa rekommenderade doseringsanvisningar för Takipril, att läkaren observerar medlets verkan (ögon- och verbal kontakt med patienten) samt försiktigt aspirerar innan lösningen injiceras.

Lätta biverkningar (yrsel eller känsla av omtöcknad) kan hänföras till måttlig överdosering och försvinner vanligtvis snabbt efter dosminskning eller doseringsuppehåll av Takipril. Allvarliga biverkningar kan hänföras till betydande överdosering och/eller oavsiktlig intravaskulär injektion av lokalanestetika. De yttrar sig som symtom som påverkar det centrala nervsystemet

(rastlöshet, talrubbingar, förvirring, yrsel, muskelkontraktioner, kramper, kräkningar, medvetslöshet, andningsuppehåll och mydriasis) och det kardiovaskulära systemet (förhöjt artärtryck och ökad puls, arytm, sänkt artärtryck, asystoli) till en följd av retning och/eller hämning av cortex cerebri och medulla cerebri (se avsnitt 4.9).

Dessutom, till följd av hämning eller blockad av hjärtats konduktivitet, kan hjärtfrekvensen bli långsammare och myokarddepression uppträda.

Varje problem relaterat till Takiprils metabolism (lever) eller utsöndring (njure) bör också ses som möjlig orsak till biverkningar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Vid rekommenderad dosering är det osannolikt att Takipril ger upphov till plasmakoncentrationer som kan förorsaka systemisk toxicitet.

Akut systemisk toxicitet

Systemiska biverkningar, som kan uppkomma vid plasmanivåer på mer än 5–10 mikrogram prilokain/ml, är av iatrogen, farmakodynamisk eller farmakokinetisk upprinnelse och involverar det centrala nervsystemet och det kardiovaskulära systemet. Iatrogena biverkningar uppkommer på grund av:

- injektion av mycket stor mängd injektionsvätska
- oavsiktlig intravasal injektion
- patientens lägesposition är felaktig
- hög spinalanestesi (markant sänkt artärtryck)

I händelse av oavsiktlig intravenös administrering uppkommer toxiska reaktioner inom 1–3 minuter.

Vid överdosering däremot, uppnås maximala plasmakoncentrationer först efter 20–30 minuter, beroende på injektionsstället, och uppkomsten av tecken på toxicitet är fördröjd.

Tecken på överdosering kan klassificeras i två olika symtombilder vilka skiljer sig i fråga om karaktär och intensitet:

a) Symtom som påverkar det centrala nervsystemet

De första symtomen är vanligtvis parestesi kring munnen, domningar i tungan, känsla av omtöcknad, hörselrubbingar och tinnitus. Synstörningar och muskelkontraktioner är allvarigare och föregår generaliserade kramper. Dessa tecken ska inte misstolkas som neurotiskt beteende. Därefter kan medvetslöshet och tonisk-kloniska kramper uppkomma som vanligen varar mellan några sekunder upp till några minuter. Kramperna åtföljs omedelbart av hypoxi och förhöjda nivåer av koldioxid i blodet (hyperkapni) beroende på en ökad muskelaktivitet förenat med andningsproblem. I allvarliga fall kan andningsstillestånd inträffa. Acidosis förstärker de toxiska effekterna av lokalanestetika.

Minskning av eller återhämtning från symtom som påverkar det centrala nervsystemet kan hänföras till distribution av lokalanestetika bort från CNS, med åtföljande metabolism och utsöndring.

Återhämtningen kan ske snabbt såvida inte enormt stora mängder läkemedel har använts.

b) Kardiovaskulära symtom

I allvarliga fall kan kardiovaskulär toxicitet uppträda. Hypotension, bradykardi, arytmier och även hjärtstillestånd kan uppkomma vid höga systemiska koncentrationer av lokalanestetika.

De första tecknen på toxiska symtom som påverkar centrala nervsystemet föregår vanligtvis toxiska kardiovaskulära effekter. Detta gäller dock inte om patienten är under generell anestesi eller är kraftigt sederad med läkemedel som bensodiazepiner och barbiturater.

Hantering av akut systemisk toxicitet

Följande åtgärder ska vidtas omedelbart:

- Avbryt administreringen av Takipril.
- Säkerställ adekvat syrgasförsörjning: håll luftvägarna öppna, ge syrgas, vid behov artificiell ventilation (intubation).

I händelse av kardiovaskulär depression måste cirkulationen stabiliseras. Om kramper uppkommer och inte upphör spontant inom 15–20 sekunder rekommenderas intravenös administrering av antikonvulsivt läkemedel.

Analeptika med en central verkan är kontraindicerade vid fall av intoxikation med lokalanestetika! I händelse av allvarliga komplikationer är det tillrådligt att få assistans av läkare specialiserad i akutmedicin och återupplivning (t ex anestesiläkare) när patienten behandlas.

Methemoglobinemi

Methemoglobinemi kan uppkomma efter administrering av prilokain. Takipril är kontraindicerat för regionalanestetiska tekniker som kräver kontinuerlig administrering. Doser använda vid subaraknoid anestesi ger inte blodkoncentrationer i nivåer som kan orsaka methemoglobinemi, som uppstår om mängden administrerad prilokainhydroklorid är 600 mg eller högre.

Det finns en metabolit av prilokain, o-toluidin, som kan inducera bildning av methemoglobin. Vanligtvis är methemoglobinbildning av kliniskt försumbar relevans förutom i fall av extremt svår anemi och uttalad hjärtdekomensation.

Patienter med svår anemi kan utveckla hypoxi. Det är viktigt att utesluta andra allvarliga orsaker till cyanos, t ex akut hypoxi och/eller hjärtinsufficiens.

Hantering av methemoglobinemi

Fastställd methemoglobinemi börjar försvinna 15 minuter efter i.v. injektion av 2–4 mg/kg kroppsvikt metyltionin.

Ytterligare information:

Till och med låga koncentrationer av methemoglobin kan påverka pulsoximetrymätningar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lokalanestetika; amider
ATC-kod: N01BB04

Verkningsmekanism

Prilokain är ett lokalanestetikum av amidtyp. Prilokain hämmar funktionen av de exciterbara strukturerna (t ex alla typer av nervfibrer [sensoriska, motoriska, autonoma nervfibrer]).

Farmakodynamiska effekter

Prilokain hämmar sensoriska smärtreceptorers exciterbarhet och sensoriska nervfibrers ledningsförmåga, på lokal nivå och på ett reversibelt sätt och minskar därmed smärtuppfattningen och därefter känsligheten för kyla, värme, beröring och tryck.

Klinisk effekt och säkerhet

Prilokain minskar membranets permeabilitet för natrium. Detta minskar nervfibrernas exciterbarhet i förhållande till prilokains koncentration, genom att minska den plötsliga ökningen i membranets permeabilitet för natrium som behövs för alstring av aktionspotentialen. Substansens effekt beror på dess p*H* och p*H* i omgivningen. Den lokalanestetiska effekten orsakas av den protonerade formen. I inflammerade vävnader är effekten av lokalanestetika lägre på grund av omgivningens lägre p*H*.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Plasmakoncentrationen bör vara försumbar vid intratekal användning.

Biotransformation och eliminering

Plasmaproteinbindningen är cirka 55 %.

Prilokains biotillgänglighet är 100 % vid applikationsstället.

Prilokains huvudmetaboliter är o-toluidin och N-N-propylalanin, som båda bildas i lever och njure med hjälp av amidaser. o-toluidin genomgår omfattande hydrolytisk metabolism *in vivo*, varvid huvuddelen av dosen utsöndras i urinen inom 24 timmar. Liksom andra aromatiska aminer tros det genomgå metabolisk aktivering, initialt via N-hydroxylering, vilket leder till kovalent bindning till makromolekyler i vävnaden. o-toluidin är en potent oxidant av trevärt järn i hemoglobin.

Prilokains terminala eliminationshalveringstid är 1,6 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den terapeutiska dos som används lokalt hos människa ligger nära den dos som är toxisk hos djur efter intravenös administrering. Tecken på akut toxicitet hos djur är minskad aktivitet, konvulsioner, dyspné, cyanos och död på grund av hjärtinsufficiens.

Subkutan injektion av 3 ml/kg kroppsvikt prilokainhydroklorid orsakade reversibel lokal nekros hos råtta. Vid samma dosering till apa observerades inga skadliga effekter.

Administrering av 60 mg/kg kroppsvikt prilokainhydroklorid, 5 dagar i veckan under 7 veckor, orsakade lätt viktminskning hos råtta.

I mutagenitetstester visade prilokain inte några mutagena effekter. Indicier för mutagen potential baseras på kunskap relaterad till metaboliten o-toluidin, som orsakar genetisk skada och cellproliferation (kromosommutationer, aneuploidi, DNA-reparation, cellomvandling) i olika *in vitro* tester.

I karcinogenicitetsstudier på råtta och mus med höga doser av metaboliten o-toluidin observerades en ökad frekvens av tumörer i mjälte och urinblåsa.

Inga av resultaten tycks vara signifikanta för människa vid en terapeutisk korttidsbehandling med prilokain. Av säkerhetsskäl rekommenderas likväl att administrering av höga doser under längre perioder undviks.

Prilokain har ingen effekt på fertiliteten hos han- och honråttor. Den postnatale överlevnaden hos avkomman till behandlade honor var emellertid reducerad. I en embryotoxicitetsstudie på råttor observerades letala effekter och dosberoende hydronefros uppträdde hos fostren.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glukos, vattenfri eller glukosmonohydrat
Natriumhydroxid 1 N (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

Läkemedlet måste användas omedelbart efter öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar, färglös glasampull typ I.

Kartong med 10 ampuller var och en innehållande 5 ml injektionsvätska, lösning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

5 ml ampuller med injektionsvätska, lösning är endast avsedda för engångsbruk.

Ej använt läkemedel ska kasseras.

Läkemedlet ska inspekteras visuellt före användning. Får endast användas om lösningen är klar och fri från synliga partiklar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen
Tyskland

Postadress:

34209 Melsungen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

31213

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 5.11.2013

Datum för den senaste förnyelsen: 13.03.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.10.2020