1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Takipril 20 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 20 mg Prilocainhydrochlorid (entsprechend 2 %).
1 Ampulle mit 5 ml Lösung enthält 100 mg Prilocainhydrochlorid.
Sonstige Bestandteile:
0,0086 mg Natrium je 1 ml

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung. Klare, farblose Lösung.
Der pH-Wert liegt zwischen 5,0 und 6,0. Die Lösung ist hyperbar, ihre Osmolalität beträgt zwischen 490 und 540 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Takipril ist indiziert für die Spinalanästhesie bei kurzfristigen chirurgischen Eingriffen (siehe Abschnitt 4.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nur zur Anwendung im Krankenhaus bestimmt.
Eine Spinalanästhesie darf nur von (oder unter der Aufsicht von) medizinischem Fachpersonal mit der erforderlichen Kompetenz und Erfahrung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).
Ausrüstung, Arzneimittel und notfallmedizinisch geschultes Personal, müssen unmittelbar verfügbar sein, da in seltenen Fällen schwere Reaktionen, die manchmal letal verliefen, nach der Anwendung von Lokalanästhetika gemeldet wurden, auch unabhängig von einer Überempfindlichkeit in der Anamnese des Patienten.
Bei Anzeichen einer akuten systemischen Toxizität oder eines totalen Spinalblocks muss die Injektion des Lokalanästhetikums sofort gestoppt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung
Die Dosierung muss individuell nach den Besonderheiten des Einzelfalls erfolgen. Bei der Festlegung der Dosis müssen der Gesundheitszustand des Patienten sowie die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel berücksichtigt werden. Es sollte die niedrigst mögliche Dosis gewählt werden.
Die Wirkungsdauer ist dosisabhängig.
Die für die Anwendungsgebiete jeweils empfohlenen Dosierungen gelten für Erwachsene mit durchschnittlicher Größe und Körpergewicht (etwa 70 kg), so dass ein effektiver Block mit einer einmaligen Anwendung erreicht wird. Es gibt viele individuelle Variationen bezüglich des Ausmaßes und der Dauer der Wirkung. Zur Festlegung der Dosis sind sowohl die Erfahrung des Anästhesisten als auch das Wissen über den Allgemeinzustand des Patienten von wesentlicher Bedeutung.

Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Erwachsene

Ausdehnung der sensorischen Blockade bis Th10 erforderlich	ml	mg	Durchschnittliche Wirkungsdauer (Minuten)
	2-3	40-60	Etwa 100-130

Als allgemeine Richtlinie gilt eine empfohlene Maximaldosis von 80 mg Prilocainhydrochlorid (= 4 ml Takipril).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Takipril bei Kindern und Jugendlichen ist nicht untersucht worden. Es liegen keine Daten vor.
Die Anwendung von Takipril wird bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.
Die Anwendung von Takipril bei Kindern jünger als 6 Monate ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Besondere Patientengruppe

Es wird empfohlen, die Dosis bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand zu senken.

Zudem ist bei Patienten mit bekannten Begleiterkrankungen (z. B. Gefäßverschluss, Arteriosklerose, diabetische Polyneuropathie) eine geringere Dosis angezeigt.
Bei Leber- oder Nierenfunktionsstörung wird ein niedrigerer Dosisbereich empfohlen.

Art der Anwendung
intrathekale Anwendung

Aufgrund seines Glukosegehalts ist Takipril ausschließlich für die Spinalanästhesie bestimmt. Es wird nicht für die Periduralanästhesie empfohlen.

Takipril ist intrathekal in den Intervertebralraum L2/L3, L3/L4 und L4/L5 zu injizieren.
Die Injektion muss langsam nach Aspiration einer minimalen Liquormenge erfolgen, um die korrekte Position sicher zu stellen und die Vitalfunktionen des Patienten müssen extrem sorgfältig überprüft werden, indem der verbale Kontakt zum Patienten ständig aufrecht gehalten wird.
Bei Anzeichen einer akuten systemischen Toxizität oder eines totalen Spinalblocks muss die Injektion des Lokalanästhetikums sofort gestoppt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Sitzt der Patient, diffundiert die injizierte Lösung hauptsächlich nach kaudal (in Richtung des Os sacrum); liegt der Patient, diffundiert das Anästhetikum der Schwerkraft gemäß je nach Position des Patienten (Trendelenburg und Anti-Trendelenburg).

Durch den Zusatz von Glucose beträgt die Dichte von Takipril 1,026 g/g bei 20°C, entsprechend 1,021 g/g bei 37°C.

4.3 Gegenanzeigen

Takipril darf nicht angewendet werden bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen Prilocainhydrochlorid, andere Anästhetika vom Amidtyp oder einen der sonstigen Bestandteile aufgeführt in Abschnitt 6.1,
- schweren kardialen Überleitungsstörungen,
- schwerer Anämie,
- dekompensierter Herzinsuffizienz,
- kardiogenem und hypovolämischem Schock,
- angeborener oder erworbener Methämoglobinämie,
- begleitender Antikoagulanzien-Therapie,
- allgemeinen und speziellen Gegenanzeigen für Spinalanästhesien.

Die Verwendung von Takipril bei Kindern, die jünger als 6 Monate sind, ist aufgrund eines erhöhten Risikos für die Entwicklung einer Methämoglobinämie kontraindiziert.
Die intravaskuläre Injektion von Takipril ist kontraindiziert. Takipril darf nicht in infizierten Gebieten eingespritzt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wegen der in Takipril enthaltenen Glucose ist das Arzneimittel nur zur Spinalanästhesie geeignet. Eine Anwendung zur Epiduralanästhesie wird nicht empfohlen.
Prilocain kann die methämoglobinbildende Wirkung von Arzneimitteln, die als Methämoglobinbildner bekannt sind, verstärken (siehe Abschnitt 4.5).
Eine Spinalanästhesie darf nur durch (oder unter Überwachung von) spezialisiertes medizinisches Personal mit den erforderlichen Kenntnissen und Erfahrungen verabreicht werden. Der betreuende Arzt ist dafür verantwortlich, dass geeignete Maßnahmen getroffen werden, um eine intravasale Injektion zu vermeiden.
Zudem muss der Arzt wissen, wie Nebenwirkungen, systemische toxische Wirkungen und andere Komplikationen zu erkennen und zu behandeln sind. Werden Anzeichen akuter systemischer toxischer Wirkungen oder eines totalen Spinalblocks beobachtet, muss die Injektion des Lokalanästhetikums sofort abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.9).

Bei manchen Patienten ist besondere Aufmerksamkeit erforderlich, um das Risiko schwerer Nebenwirkungen zu reduzieren, auch wenn eine Regionalanästhesie bei chirurgischen Eingriffen für sie die optimale Wahl ist:

- Patienten mit partiellem oder vollständigem Herzblock, weil Lokalanästhetika die Reizweiterleitung im Myokard unterdrücken können.
- Patienten mit hochgradiger kardialer Dekompensation. Das Risiko einer Methämoglobinämie muss ebenfalls berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.8).
- Patienten mit fortgeschrittenem Leber- oder Nierenschaden.
- ältere Patienten und Patienten in schlechtem Allgemeinzustand.
- Patienten, die mit Klasse-III-Antiarrhythmika behandelt werden (z. B. Amiodaron). Diese Patienten müssen unter sorgfältiger Beobachtung und EKG-Überwachung stehen, da sich die kardialen Effekte addieren können (siehe Abschnitt 4.5).
- Bei Patienten mit akuter Porphyrie darf Takipril nur bei zwingender Indikation angewendet werden, da Takipril möglicherweise eine Porphyrie auslösen kann. Bei allen Patienten mit Porphyrie müssen entsprechende Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Es wird empfohlen, einen zuverlässigen venösen Zugang sicher zu stellen.
Wie bei allen Lokalanästhetika können ein Blutdruckabfall und eine Verlangsamung der Herzfrequenz auftreten.
Bei Hochrisikopatienten sollte vor dem Eingriff der Allgemeinzustand verbessert werden.
Eine seltene, jedoch schwere Nebenwirkung einer Spinalanästhesie ist ein hoher oder totaler Spinalblock mit nachfolgender kardiovaskulärer und respiratorischer Depression. Eine kardiovaskuläre Depression wird durch eine ausgedehnte Blockade des sympathischen Nervensystems hervorgerufen, die zu schwerer Hypotonie und Bradykardie bis hin zum Herzstillstand führen kann. Eine respiratorische Depression wird durch die Blockade der Atemmuskulatur und des Zwerchfells ausgelöst.
Insbesondere bei älteren Patienten und bei Patientinnen gegen Ende der Schwangerschaft besteht ein erhöhtes Risiko für einen hohen oder totalen spinalen Block, daher wird empfohlen, die Dosis des Anästhetikums zu senken.

Insbesondere bei älteren Patienten kann als Komplikation einer Spinalanästhesie ein unerwarteter Blutdruckabfall auftreten.
Selten kann nach einer Spinalanästhesie eine neurologische Schädigung eintreten, die sich in Form von Parästhesien, Sensibilitätsverlust, motorischer Schwäche und Lähmung äußert. Diese Symptome persistieren gelegentlich.
Es gibt keine Belege dafür, dass neurologische Erkrankungen wie Multiple Sklerose, Hemiplegie, Paraplegie oder neuromuskuläre Erkrankungen durch eine Spinalanästhesie negativ beeinflusst werden. Dennoch ist sie mit Vorsicht anzuwenden. Es wird empfohlen, vor der Behandlung eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses vorzunehmen.
Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) je Dosis (Maximaldosis entsprechend 4 ml Takipril), d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Prilocain kann die methämoglobinbildende Wirkung von Arzneimitteln, die als Methämoglobinbildner bekannt sind (z. B. Sulfonamide, Antimalariamittel, Natriumnitroprussiat und Nitroglycerin) verstärken.
Bei gleichzeitiger Anwendung von Prilocain mit anderen Lokalanästhetika oder Arzneimitteln, die eine chemische Strukturähnlichkeit mit Prilocain aufweisen, z. B. bestimmten Antiarrhythmika wie Apridin, Lidocain, Mexiletin und Tocainid, ist eine Addition der Nebenwirkungen möglich. Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen zwischen Prilocain und Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron) durchgeführt, hier ist jedoch ebenfalls Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.4).
Die Kombination verschiedener Lokalanästhetika führt zu zusätzlichen Wirkungen, die das Herz-Kreislauf-System und das ZNS beeinträchtigen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Prilocain bei Schwangeren vor. Prilocain ist in der Lage die Plazenta zu durchqueren. Nach einer Parazervikalblockade oder einer Pudendus-Anästhesie mit Prilocain zur Geburtshilfe ist von Fällen behandlungsbedürftiger Methämoglobinämien bei Neugeborenen berichtet worden. Mit anderen Lokalanästhetika vom Amidtyp traten nach einer Parazervikalblockade Fälle von fetalen Bradykardien mit letalem Ausgang auf. Tierexperimentelle Studien haben eine Entwicklungstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Takipril darf daher nur in Fällen angewendet werden, in denen es eine zwingende Indikation für seine Anwendung gibt. Die Verwendung von Prilocain zur Parazervikalblockade oder Pudendus-Anästhesie sollte vermieden werden.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Prilocain in die Muttermilch übergeht. Sollte eine Anwendung während der Stillzeit erforderlich sein, kann das Stillen etwa 24 Stunden nach der Behandlung wieder aufgenommen werden.

Fertilität
Es liegen keine Daten zum Einfluss von Prilocain auf die Fertilität beim Menschen vor. Prilocain zeigte keinen Einfluss auf die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei der Anwendung von Takipril trägt der Arzt die Verantwortung dafür, im Einzelfall zu entscheiden, ob der Patient verkehrstüchtig ist oder Maschinen bedienen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Die möglichen Nebenwirkungen nach der Anwendung von Takipril entsprechen in der Regel denen anderer Lokalanästhetika zur Spinalanästhesie vom Amidtyp. Nebenwirkungen, die vom Arzneimittel an sich verursacht werden, sind schwer von den physiologischen Effekten der Nervenblockade (z. B. Blutdrucksenkung, Bradykardie, temporäre Harnverhaltung), von den direkten Effekten (z. B. Spinalhämatom) oder den indirekten Effekten (z. B. Meningitis) der Injektion oder von den Folgen eines Liquorverlustes (z. B. postspinaler Kopfschmerz) zu unterscheiden.
Die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen ist wie folgt klassifiziert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis <1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000).
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	Methämoglobinämie, Zyanose
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktionen, allergische Reaktionen, Jucken
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Parästhesien, Schwindel
	Gelegentlich	Anzeichen und Symptome von ZNS-Toxizität (Krampfanfälle, zirkumorale Parästhesien, Bewusstseinsverlust, Tremor, Taubheitsgefühl auf der Zunge, Sprachstörungen, Hörstörungen, Tinnitus, Sehstörungen)
	Selten	Arachnoiditis, Neuropathie, periphere Nervenläsionen
Augenerkrankungen	Selten	Diplopie

Herzerkrankungen	Gelegentlich	Bradykardie
	Selten	Herzstillstand, Arrhythmie
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypotonie
	Gelegentlich	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten	Atemdepression
Muskel-Skelett-und Bindegewebserkrankungen	Gelegentlich	Rückenschmerzen, vorübergehende Muskelschwäche
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit
	Häufig	Erbrechen

Die Anzeichen einer Intoxikation durch Lokalanästhetika sind für jedes injizierte Präparat gleich, sowohl in ihrem Erscheinungsbild als auch in ihrer Behandlung.
Trotz der erwiesenen hohen klinischen Verträglichkeit von Takipril sind bei Plasmaspiegeln oberhalb eines kritischen Schwellenwerts toxische Wirkungen nicht auszuschließen. Diese Nebenwirkungen betreffen hauptsächlich das zentrale Nervensystem und das Herz-Kreislauf-System.
Die effektivsten prophylaktischen Maßnahmen sind das gewissenhafte Einhalten der empfohlenen Dosierung von Takipril.
Es ist von wesentlicher Bedeutung, dass der Arzt dessen Wirkung überprüft (visueller und verbaler Kontakt zum Patienten), sowie eine sorgfältige Aspiration vor der Injektion der Lösung.
Leichte Nebenwirkungen (Schwindelgefühl, Benommenheit) sind mögliche Folgen einer mäßigen Überdosierung und gehen in der Regel nach einer Dosissenkung oder nach einem Abbruch der Anwendung von Takipril rasch zurück.
Schwere Nebenwirkungen sind auf eine relevante Überdosierung und/oder versehentliche Injektion des Lokalanästhetikums in ein Blutgefäß zurückzuführen. Sie zeigen sich in zentralnervösen Symptomen (Unruhe, Sprachstörungen, Desorientierung, Schwindel, Muskelkontraktionen, Krampfanfälle, Erbrechen, Bewusstseinsverlust, Atemstillstand und Mydriasis) und kardiovaskulären Symptomen (Erhöhung von Blutdruck und Herzfrequenz, Arrhythmie, Blutdrucksenkung, Asystolie) infolge einer Reizung und/oder Depression der Hirnrinde und der Medulla (siehe Abschnitt 4.9).
Außerdem können durch eine Hemmung bzw. Blockade des kardialen Reizleitungssystems eine Verlangsamung der Herzfrequenz und eine Myokarddepression auftreten.
Als mögliche Ursachen für Nebenwirkungen müssen auch eventuelle Störungen des Abbaus (Leber) oder der Ausscheidung (Niere) von Takipril in Betracht gezogen werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Wird Takipril in der empfohlenen Dosierung angewendet, ist es unwahrscheinlich, dass Plasmaspiegel auftreten, die systemische toxische Wirkungen hervorrufen.

Akute systemische Toxizität
Systemische Nebenwirkungen, die bei Plasmaspiegeln von über 5-10 Mikrogramm Prilocain/ml auftreten können, sind iatrogenen pharmakodynamischen oder pharmakokinetischen Ursprungs und betreffen das zentrale Nervensystem und das Herz-Kreislauf-System.
Iatrogene Nebenwirkungen treten aufgrund folgender Umstände auf:

- Injektion einer zu großen Menge der Lösung
- versehentliche Injektion in ein Gefäß
- falsche Position des Patienten
- hohe Spinalanästhesie (deutlicher Blutdruckabfall)

Bei einer versehentlichen intravenösen Injektion tritt die toxische Wirkung innerhalb von 1-3 Minuten ein. Bei einer Überdosierung werden hingegen je nach Injektionsstelle die maximalen Plasmakonzentrationen erst nach 20-30 Minuten erreicht, und die Anzeichen toxischer Wirkungen treten verzögert ein.

Die Anzeichen einer Überdosierung lassen sich in zwei Gruppen von qualitativen und in ihrer Intensität unterschiedlichen Symptomkomplexen zuordnen:

a) Symptome, die das zentrale Nervensystem betreffen
Erste Symptome sind in der Regel Parästhesien im Mundbereich, Taubheitsgefühl auf der Zunge, Benommenheit, Hörstörungen und Tinnitus. Sehstörungen und Muskelkontraktionen sind schwerer und gehen einem generalisierten Krampfanfall voraus. Diese Anzeichen dürfen nicht fälschlicherweise als neurotisches Verhalten missverstanden werden. Anschließend können Bewusstlosigkeit und tonisch-klonische Krämpfe auftreten, die in der Regel einige Sekunden bis einige Minuten andauern. Hypoxie und ein über-

mäßig hoher Kohlendioxidgehalt des Bluts (Hyperkapnie) folgen unmittelbar auf die Krampfanfälle, sie sind auf die gesteigerte Muskelaktivität in Verbindung mit respiratorischen Störungen zurückzuführen. In schweren Fällen kann ein Atemstillstand auftreten. Eine Azidose verstärkt die toxischen Wirkungen von Lokalanästhetika.
Das Abklingen bzw. die Besserung von Symptomen, die das zentrale Nervensystem betreffen, sind auf die Umverteilung des Lokalanästhetikums aus dem ZNS zurückzu-führen. Die Rückbildung kann schnell erfolgen, es sei denn, es wurden große Mengen appliziert.

b) Herz-Kreislauf-System
In schweren Fällen können kardiovaskuläre toxische Wirkungen auftreten. Hypotonie, Bradykardie, Arrhythmie und auch Herzstillstand können bei Vorliegen einer hohen systemischen Konzentration von Lokalanästhetika auftreten.
Die ersten Anzeichen toxischer Symptome, die das zentrale Nervensystem betreffen, gehen in der Regel toxischen kardiovaskulären Wirkungen voraus. Das gilt nicht, wenn sich der Patient in Vollnarkose befindet oder mit Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder Barbituraten tief sediert ist.

Management akuter systemischer toxischer Wirkungen
Folgende Maßnahmen sind sofort zu treffen:

- Sofortige Unterbrechung der Zufuhr von Takipril.
- Sicherstellung einer ausreichenden Sauerstoffversorgung: Freihalten der Atemwege, Sauerstoffgabe, bei Bedarf Beatmung (Intubation)

Bei einer kardiovaskulären Depression muss der Kreislauf stabilisiert werden. Treten Krampfanfälle auf und legen sich nicht spontan nach 15-20 Sekunden, wird die Anwendung eines intravenösen Antikonvulsivums empfohlen.
Zentral wirkende Analeptika sind bei einer Intoxikation durch Lokalanästhetika kontraindiziert.
Bei schweren Komplikationen ist es ratsam, zur Behandlung des Patienten einen in Notfallbehandlung und Wiederbelebung erfahrenen Arzt hinzuzuziehen (z. B. einen Anästhesisten).

Methämoglobinämie
Eine Methämoglobinämie kann nach Anwendung von Prilocain auftreten. Takipril ist für Techniken der Regionalanästhesie, bei denen eine kontinuierliche Anwendung erforderlich ist, kontraindiziert. Die für eine Spinalanästhesie verwendeten Dosierungen führen nicht zu Plasmaspiegeln, die eine Methämoglobinämie induzieren können. Sie tritt auf, wenn ≥ 600 mg Prilocainhydrochlorid angewendet wurden.
Ein Abbauprodukt von Prilocain, o-Toluidin, kann eine Methämoglobinbildung induzieren. In der Regel ist die Methämoglobinbildung klinisch vernachlässigbar, außer bei einer extrem schweren Anämie und einer hochgradigen kardialen Dekompensation. Patienten mit schwerer Anämie können eine Hypoxie entwickeln. Andere schwere Ursachen einer Zyanose wie akute Hypoxie und/oder Herzinsuffizienz müssen ausgeschlossen werden.

Management einer Methämoglobinämie
Eine diagnostizierte Methämoglobinämie legt sich 15 Minuten nach einer i.v.-Injektion von 2-4 mg/kg Körpergewicht Toluidinblau.

Weitere Informationen
Auch geringe Konzentrationen von Methämoglobin können pulsoxymetrische Messungen beeinflussen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetika; Amide
ATC-Code: N01BB04

Wirkmechanismus
Prilocain ist ein Lokalanästhetikum vom Amidtyp. Prilocain hemmt die Funktion erregbarer Strukturen (z. B. alle Typen von Nervenfasern [sensorisch, motorisch, autonome Nervenfasern]).

Pharmakodynamische Wirkungen
Prilocain hemmt reversibel und lokal begrenzt die Erregbarkeit der sensorischen Schmerzrezeptoren sowie die Reizleitung der sensiblen Nervenfasern und setzt so das Empfinden von Schmerzen und nachfolgend das von Kälte, Wärme, Berührung und Druck herab.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Prilocain reduziert die Membranpermeabilität für Natrium. Dies führt konzentrationsabhängig zu einer verminderten Erregbarkeit der Nervenfasern, da der zur Ausbildung des Aktionspotenzials notwendige plötzliche Anstieg der Natriumpermeabilität vermindert ist. Die Wirkung ist vom pH-Wert des Präparats und dem pH-Wert des Milieus abhängig. Die lokalanästhetische Wirkung beruht auf der protonierten Form. In entzündeten Geweben ist die Wirkung der Lokalanästhetika aufgrund des dortigen geringeren pH-Werts herabgesetzt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung
Die Plasmakonzentration müsste bei intrathekaler Anwendung vernachlässigbar sein.

Biotransformation und Elimination
Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 55 %.
Die Bioverfügbarkeit von Prilocain an der Applikationsstelle beträgt 100 %.
Die Hauptmetaboliten von Prilocain sind o-Toluidin und N-n-Propylalanin, die beide in der Leber und in den Nieren durch Amidasen gebildet werden. o-Toluidin wird *in vivo* umfassend hydrolytisch metabolisiert; der Großteil der Dosis wird innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden. Man nimmt an, dass es ähnlich wie andere aromatische Amine zunächst eine metabolische Aktivierung durch N-Hydroxylierung durchläuft und dies zur kovalenten Bindung an Gewebe-Makromoleküle führt. o-Toluidin ist ein starkes Oxidationsmittel für das dreiwertige Eisen im Hämoglobin.
Die terminale Eliminationshalbwertzeit von Prilocain beträgt 1,6 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die beim Menschen lokal angewendete therapeutische Dosis ist nahe der Dosis, die bei Tieren nach intravenöser Anwendung toxisch ist. Bei Tieren sind Anzeichen akuter toxischer Wirkungen verminderte Aktivität, Krampfanfälle, Dyspnoe, Zyanose und Tod durch Herzinsuffizienz.
Die subkutane Injektion von 3 ml/kg Körpergewicht Prilocainhydrochlorid führte bei Ratten zu reversiblen lokalen Nekrosen. In gleicher Dosierung wurden bei Affen keine Schädigungen beobachtet.
Die Anwendung von 60 mg/kg Körpergewicht Prilocain an 5 Tagen pro Woche über 7 Wochen führte bei Ratten zu einer leichten Gewichtsabnahme.
In Studien zur Mutagenität zeigte Prilocain keine mutagenen Wirkungen. Die Hinweise auf ein mutagenes Potenzial beruhen auf Erkenntnissen zum Metaboliten o-Toluidin, der in verschiedenen in-vitro-Tests Genschädigungen und Zellproliferationen (Chromosomenmutationen, Aneuploidie, DNS-Reparatur, Zelltransformation) verursachte.
In Studien zur Karzinogenität bei Ratten und Mäusen mit hohen Dosen des Metaboliten o-Toluidin wurde eine Zunahme der Häufigkeit an Tumoren der Milz und der Blase beobachtet.
Diese Ergebnisse scheinen für den Menschen bei einer kurzzeitigen therapeutischen Anwendung von Prilocain nicht von Bedeutung zu sein; aus Sicherheitsgründen sollte jedoch eine Anwendung hoher Dosierungen über längere Zeiträume unterbleiben.
Prilocain hat keinen Einfluss auf die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten. Die postnatale Überlebensrate der Nachkommen behandelter weiblicher Tiere war jedoch reduziert. In einer Embryotoxizitätsstudie bei Ratten waren letale Wirkungen auf Föten zu beobachten und bei den Föten traten dosisabhängig Hydronephrosen auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glucose, wasserfrei, oder Glucose-Monohydrat
Natriumhydroxid (zur pH-Anpassung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Das Arzneimittel ist nach erstmaligem Öffnen sofort zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare, farblose Ampullen aus Typ-I-Glas
Schachtel mit 10 Ampullen mit jeweils 5 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

5-ml-Ampullen mit Injektionslösung sind ausschließlich zur einmaligen Anwendung bestimmt.
Restliches Arzneimittel ist zu verwerfen.
Das Arzneimittel muss vor der Anwendung visuell geprüft werden. Es dürfen nur klare, praktisch partikelfreie Lösungen verwendet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sintetica GmbH
Albersloher Weg 11
48155 Münster
Deutschland
Tel.: 0049 (0)251 / 915965-0

Fax: 0049 (0)251 / 915965-29
E-Mail: kontakt@sintetica.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

72049.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. April 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. März 2014

10. STAND DER INFORMATION

19 Februar 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig