

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tachipri Hyperbar 20 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing voor injectie bevat 20 mg prilocaïnehydrochloride (gelijk aan 2%).

1 ampul met 5 ml oplossing bevat 100 mg prilocaïnehydrochloride.

Hulpstof met bekend effect: 0,0086 mg natrium per 1 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie. Heldere, kleurloze oplossing.

De pH ligt tussen 5,0 en 6,0. De oplossing is hyperbaar met osmolaliteit die ligt tussen 490 en 540 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tachipri Hyperbar is geïndiceerd voor spinale anesthesie bij volwassenen bij kortdurende operaties (zie rubriek 4.2).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Alleen voor gebruik in het ziekenhuis.

Spinale anesthesie mag alleen worden uitgevoerd door (of onder supervisie van) gespecialiseerd medisch personeel met de benodigde kennis en ervaring (zie rubriek 4.4).

Apparatuur, geneesmiddelen en personeel dat in staat is om met een noodsituatie om te gaan, bijvoorbeeld om de luchtwegen open te houden en zuurstof toe te dienen, moeten onmiddellijk beschikbaar zijn omdat in zeldzame gevallen ernstige reacties met soms een fatale afloop zijn gemeld na gebruik van lokale anesthetica, ook zonder dat hypersensitiviteit in de voorgeschiedenis van de patiënt voorkwam.

Als er symptomen van acute systemische toxiciteit of een totale spinale blokkade worden waargenomen, moet de injectie van het lokale anestheticum onmiddellijk worden gestaakt (zie rubriek 4.4).

Dosering

De dosering moet individueel worden vastgesteld overeenkomstig de kenmerken van de specifieke casus. Houd bij het bepalen van de dosis rekening met de lichamelijke conditie van de patiënt en de gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen. De laagst mogelijke dosis moet worden gekozen.

De werkingsduur is dosisafhankelijk.

De aanbevolen doses per indicatie gelden voor volwassenen met een gemiddelde lengte en een gemiddeld gewicht (ongeveer 70 kg) ter verkrijging van een effectieve blokkade met één toediening. Er zijn grote individuele verschillen met betrekking tot de spreiding en werkingsduur. De ervaring van

de anesthesist en kennis van de algemene conditie van de patiënt zijn van essentieel belang voor het bepalen van de dosis.

Met betrekking tot de dosering zijn de volgende richtlijnen van toepassing:

Volwassenen

<i>Verlenging van de vereiste sensorische blokkade T10</i>	<i>ml</i>	<i>mg</i>	<i>Gemiddelde duur van werkzaamheid (minuten)</i>
	2-3	40-60	Ongeveer 100-130

Als algemene richtlijn geldt een maximaal aanbevolen dosis van 80 mg prilocaïnehydrochloride (= 4 ml Tachipri Hyperbar).

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Tachipri Hyperbar bij pediatische patiënten zijn niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Het gebruik van Tachipri Hyperbar is niet aanbevolen bij kinderen en adolescenten.

Het gebruik van Tachipri Hyperbar bij kinderen jonger dan 6 maanden is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Speciale patiënten

Aanbevolen wordt de dosis te verlagen bij patiënten met een slechte algemene conditie.

Daarnaast is een verlaagde dosis geïndiceerd bij patiënten met een vastgestelde gelijktijdige aandoening (bijvoorbeeld vaatocclusie, arteriosclerose, diabetische polyneuropathie).

Een lagere dosering is aanbevolen in geval van gestoorde lever- of nierfunctie.

Wijze van toediening

Vanwege de hoeveelheid glucose mag Tachipri Hyperbar alleen worden gebruikt voor spinale anesthesie. Het wordt niet aanbevolen voor gebruik bij epidurale anesthesie.

Injecteer Tachipri Hyperbar via intrathecale weg in de intervertebrale ruimte L2/L3, L3/L4 en L4/L5.

Dien de injectie langzaam toe, na aspiratie van een minimale hoeveelheid liquor om de juiste positie te bevestigen en controleer uiterst zorgvuldig de vitale functies van de patiënt; houd daarbij voortdurend verbaal contact.

Als er symptomen van acute systemische toxiciteit of een totale spinale blokkade worden waargenomen, moet de injectie van het lokale anestheticum onmiddellijk worden gestaakt (zie rubriek 4.4).

Bij een patiënt in een zittende positie zal de geïnjecteerde oplossing vooral in caudale richting (in de richting van het sacrum) diffunderen, indien de patiënt ligt, zal de verdoving diffunderen door de zwaartekracht aan de hand van de positie van de patiënt (Trendelenburg en anti-Trendelenburg).

Door toevoeging van glucose als hulpstof is de dichtheid van Tachipri Hyperbar 1,026 g/g bij 20°C, overeenkomend met 1,021 g/g bij 37°C.

4.3 Contra-indicaties

Tachipri Hyperbar mag niet gebruikt worden bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor prilocaïnehydrochloride, andere lokale anesthetica van het amide-type of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- ernstige problemen met de hartgeleiding,
- ernstige anemie,
- gedecompenseerd hartfalen,
- cardiogene en hypovolemische shock,

- aangeboren of verworven methemoglobinemie,
- gelijktijdige therapie met anti-coagulantia,
- algemene en specifieke contra-indicaties voor de techniek van subarachnoïdaal anesthesie.

Het gebruik van Tachipri Hyperbar bij kinderen jonger dan 6 maanden is gecontra-indiceerd vanwege het grotere risico op het ontwikkelen van methemoglobinemie.

Intravasculaire injectie van Tachipri Hyperbar is gecontra-indiceerd. Tachipri Hyperbar mag niet worden geïnjecteerd in geïnfecteerde gebieden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vanwege het glucosegehalte mag Tachipri Hyperbar alleen worden gebruikt voor spinale anesthesie. Het wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij epidurale anesthesie.

Prilocaine kan het aanmaken van methemoglobine, door andere geneesmiddelen die eveneens methoglobinevorming induceren, versterken (zie rubriek 4.5).

Een spinaal anestheticum mag alleen worden toegediend door (of onder toezicht van) gespecialiseerd medisch personeel met de vereiste kennis en ervaring. De behandelend arts is verantwoordelijk voor het treffen van maatregelen om een intravasculaire injectie te vermijden.

Daarnaast is het noodzakelijk dat de arts ongewenste effecten, systemische toxiciteit en andere complicaties, herkent en weet hoe deze te behandelen. Als er symptomen van acute systemische toxiciteit of een totale spinale blokkade worden waargenomen, moet de injectie van het lokale anestheticum onmiddellijk worden gestaakt (zie rubriek 4.9).

Sommige patiënten hebben speciale aandacht nodig om het risico op ernstige ongewenste effecten te verlagen, zelfs wanneer locoregionale anesthesie de beste keuze voor de chirurgische interventie is:

- Patiënten met totaal of gedeeltelijk hartblok, omdat lokale anesthesie de hartgeleiding kan onderdrukken.
- Patiënten met ernstige decompensatio cordis. Het risico op methemoglobinemia dient zorgvuldig te worden afgewogen (zie rubriek 4.8).
- Patiënten met gevorderde lever- of nierinsufficiëntie.
- Oudere patiënten en patiënten met een slechte algemene conditie.
- Patiënten die worden behandeld met antiaritmica klasse III (bijvoorbeeld amiodaron). Deze patiënten moeten zorgvuldig worden geobserveerd onder ECG bewaking/monitoring, omdat er cardiale effecten kunnen optreden (zie rubriek 4.5).
- Aan patiënten met acute porfyrie mag Tachipri Hyperbar alleen worden toegediend wanneer er een dwingende indicatie voor het gebruik ervan is, omdat Tachipri Hyperbar porfyrie kan verergeren. Bij alle patiënten met porfyrie moeten geschikte voorzorgsmaatregelen worden getroffen.

De aanwezigheid van een betrouwbare veneuze toegang is aanbevolen.

Zoals bij alle lokale anesthetica kan een verlaging van de arteriële bloeddruk optreden evenals een daling van de hartfrequentie.

Bij hoogrisicopatiënten wordt aanbevolen vóór de interventie de algemene conditie te verbeteren. Een zelden voorkomend, maar ernstig ongewenst effect van spinale anesthesie is een hoog of totaal spinaal blok, met als gevolg cardiovasculaire en ademhalingsdepressie. Cardiovasculaire depressie wordt veroorzaakt door een verlengde blokkade van het sympathische zenuwstelsel, hetgeen tot ernstige hypotensie en bradycardie kan leiden en zelfs tot hartstilstand. De ademhalingsdepressie wordt veroorzaakt door een blokkade van de ademhalingsspieren en het diafragma.

Vooraf oudere patiënten en patiënten in de laatste periode van de zwangerschap hebben een verhoogd risico op een hoog of totaal spinaal blok: daarom wordt aanbevolen de dosis van het anestheticum te verlagen.

Vooraf bij oudere patiënten kan een onverwachte daling van de arteriële bloeddruk optreden als een complicatie van spinale anesthesie.

In zeldzame gevallen kan spinale anesthesie leiden tot neurologische schade, die zich manifesteert als paresthesie, verminderde gevoeligheid, motorische zwakte, verlamming. Soms zijn deze symptomen blijvend.

Er is geen bewijs dat neurologische aandoeningen als multipale sclerose, hemiplegie, paraplegie of neuromusculaire aandoeningen negatief kunnen worden beïnvloed door spinale anesthesie.

Desalniettemin dient spinale anesthesie met voorzichtigheid te worden gebruikt. Een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen voorafgaand aan de behandeling wordt aanbevolen.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis (maximale dosis is 4 ml Tachipri Hyperbar), d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Prilocaine kan het aanmaken van methemoglobine, door andere geneesmiddelen die eveneens methoglobinevorming induceren (bijvoorbeeld sulfonamiden, anti-malaria medicatie, natrium-nitroprussiaat en nitroglycerine), versterken.

In geval van gelijktijdige toediening van prilocaine en andere lokale anesthetica met een vergelijkbare chemische structuur als van prilocaine, bijvoorbeeld bepaalde antiaritmica zoals aprindine, lidocaïne, mexiletine en tocaïne, kunnen bijwerkingen optreden. Er is geen onderzoek verricht naar de interactie tussen prilocaine en klasse III antiaritmica (bijvoorbeeld amiodaron), maar ook in dit geval is voorzichtigheid geboden (zie ook rubriek 4.4).

De combinatie van diverse lokale anesthetica leidt tot additionele effecten die het cardiovasculaire systeem en het centraal zenuwstelsel beïnvloeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens van het gebruik van prilocaine bij zwangere vrouwen. Prilocaine kan de placenta passeren. Gevallen van neonatale methemoglobinemie, waarbij behandeling noodzakelijk was, zijn beschreven na een paracervicaal blok of pudendus anesthesie bij obstetrische indicaties.

Gevallen van foetale bradycardie met fatale gevolgen zijn beschreven na gebruik van andere lokale anesthetica van het amide-type na een paracervicaal blok. Onderzoek bij dieren liet een ontwikkelingstoxiciteit zien (zie rubriek 5.3). Tachipri Hyperbar mag daarom alleen worden toegediend wanneer er een dwingende indicatie is voor het gebruik ervan. Het gebruik van prilocaine voor een paracervicaal blok en voor pudendus anesthesie moet worden vermeden.

Borstvoeding

Het is niet bekend of prilocaine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Wanneer toediening gedurende de periode van borstvoeding noodzakelijk is, kan de borstvoeding ongeveer 24 uur na de behandeling worden hervat.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van prilocaine op de vruchtbaarheid bij de mens. Prilocaine had geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Wanneer Tachipri Hyperbar wordt gebruikt, is het de verantwoordelijkheid van de arts om in elk individueel geval te beslissen of de patiënt een voertuig kan besturen of machines kan bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De mogelijke bijwerkingen als gevolg van het gebruik van Tachipri Hyperbar zijn doorgaans vergelijkbaar met de bijwerkingen van andere lokale anesthetica voor spinale anesthesie uit de amidegroep. De bijwerkingen die door het geneesmiddel worden veroorzaakt, zijn moeilijk te

onderscheiden van de fysiologische effecten van de zenuwblokkade (bijvoorbeeld verlaging van de arteriële bloeddruk, bradycardie, tijdelijke urineretentie), van de directe effecten (bijvoorbeeld spinaal hematoom) of de indirecte effecten (bijvoorbeeld meningitis) van de injectie of van de effecten ten gevolge van het verlies van liquor cerebrospinalis (bijvoorbeeld post-spinale hoofdpijn).

De frequentie van de hierna vermelde bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$).

In iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt op volgorde van ernst.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Zelden	Methemoglobinemie, cyanose
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Anafylactische shock, anafylactische reacties, allergische reacties, jeuk
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Paresthesie, duizeligheid
	Soms	Tekenen en symptomen van centraal zenuwstelsel-toxiciteit (convulsies, paresthesie rond de mond, bewusteloosheid, tremor, gevoelloosheid van de tong, spraakproblemen, gehoorproblemen, tinnitus, visuele problemen)
	Zelden	Arachnoiditis, neuropathie, perifere zenuwbeschadiging
Oogaandoeningen	Zelden	Diplopie
Hartaandoeningen	Soms	Bradycardie
	Zelden	Hartstilstand, aritmie
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hypotensie
	Soms	Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden	Respiratoire depressie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Rugpijn, tijdelijke spierzwakte
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Nausea
	Vaak	Braken

De tekenen van intoxicatie van lokale anesthetica zijn vergelijkbaar voor ieder geïnjecteerd product, zowel in de wijze waarop ze tot uiting komen als in de behandeling.

Ondanks de bewezen hoge klinische tolerantie van Tachipri Hyperbar kunnen bijwerkingen niet worden uitgesloten bij een plasmaspiegel boven een kritische grens. Deze bijwerkingen uiteten zich vooral in symptomen die het centrale zenuwstelsel en het cardiovasculaire systeem beïnvloeden.

De meest effectieve profylactische maatregelen zijn strikte naleving van de aanbevolen dosering van Tachipri Hyperbar, waarbij het essentieel is dat de arts de werking controleert (visueel en verbaal contact met de patiënt), alsook zorgvuldig aspireert alvorens de vloeistof te injecteren.

Milde bijwerkingen (duizeligheid of sufheid) kunnen toegeschreven worden aan een matige overdosering en verdwijnen doorgaans snel na het verlagen van de dosering of het stoppen van de toediening van Tachipri Hyperbar.

Ernstige bijwerkingen kunnen worden toegeschreven aan een significante overdosering en/of het per ongeluk injecteren van het lokale anestheticum in een bloedvat. Deze uiteten zich als symptomen die het centrale zenuwstelsel beïnvloeden (rusteloosheid, spraakproblemen, desoriëntatie, duizeligheid, spiercontracties, kramp, braken, bewusteloosheid, ademhalingsstop en verwijde pupillen) en het cardiovasculaire systeem (verhoogde arteriële druk en polsfrequentie, aritmie, verlaging van de arteriële bloeddruk, asystole) gevolgd door irritatie en/of depressie van de cerebrale cortex en het cerebrale merg (zie rubriek 4.9).

Daarnaast kan de hartfrequentie vertragen en myocardiale depressie optreden als gevolg van remming of blokkade van het hartgeleidingssysteem.

Alle problemen met betrekking tot het metabolisme (lever) of de excretie (nier) van Tachipri Hyperbar moeten ook worden beschouwd als mogelijke oorzaken van bijwerkingen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Het is niet waarschijnlijk dat Tachipri Hyperbar, in de aanbevolen dosering, zal leiden tot plasmaspiegels waardoor systemische toxiciteit kan optreden.

Acute systemische toxiciteit

Systemische bijwerkingen, die optreden bij plasmaspiegels van meer dan 5-10 microgram prilocaïne/ml, zijn van iatrogene, farmacodynamische of farmacokinetische aard en hebben betrekking op het centrale zenuwstelsel en het bloedcirculatiesysteem.

Iatrogene bijwerkingen zijn het gevolg van:

- injectie van een te grote hoeveelheid van de oplossing,
- een accidentele injectie in een bloedvat,
- een onjuiste positie van de patiënt,
- een hoge spinale anesthesie (opvallende arteriële bloeddrukdaling).

In geval van een accidentele intraveneuze toediening treedt het toxische effect op binnen 1-3 minuten. In het geval van overdosering, daarentegen, worden maximale plasmaconcentraties pas bereikt na 20-30 minuten, afhankelijk van de plaats van injectie, en treden de eerste tekenen van toxiciteit later op.

Verschijnselen van overdosering kunnen op basis van verschil in kwaliteit en intensiteit worden ingedeeld in twee verschillende groepen:

a) Symptomen die het centrale zenuwstelsel beïnvloeden

De eerste symptomen zijn in het algemeen paresthesie van het mondgebied, gevoelloosheid van de tong, gevoel van sufheid, gehoorproblemen en tinnitus. Visuele problemen en spiercontracties zijn ernstiger en gaan vooraf aan een gegeneraliseerde convulsie. Deze symptomen moeten niet ten onrechte als neurotisch gedrag worden gezien. Daarna kunnen bewusteloosheid en een tonisch-clonische aanval optreden, die doorgaans enkele seconden tot enkele minuten duurt. De convulsies worden onmiddellijk gevolgd door hypoxie en een verhoogd kooldioxidegehalte in het bloed (hypercapnie), hetgeen is toe te schrijven aan een verhoogde spieractiviteit in samenhang met ademhalingsproblemen. In ernstige gevallen kan ademstilstand optreden. Acidose versterkt de toxische effecten van lokale anesthetica.

De af- of toename van symptomen die het centrale zenuwstelsel beïnvloeden, kan worden toegeschreven aan de herverdeling van het lokale anestheticum buiten het centraal zenuwstelsel, afhankelijk van daaropvolgend metabolisme en excretie. Regressie kan snel optreden, tenzij zeer grote hoeveelheden zijn toegediend.

b) Cardiovasculaire symptomen

In ernstige gevallen kan cardiovasculaire toxiciteit optreden. Hypotensie, bradycardie, aritmie en ook hartstilstand kunnen optreden in aanwezigheid van een hoge systemische concentratie van lokale anesthetica.

Toxische cardiovasculaire effecten worden doorgaans voorafgegaan door de eerste tekenen van toxische symptomen die het centrale zenuwstelsel beïnvloeden. Dit geldt niet als de patiënt onder algemene anesthesie is of diep is geseedeerd met geneesmiddelen als benzodiazepine of barbituraten.

Maatregelen bij acute systemische toxiciteit

De volgende maatregelen moeten onmiddellijk worden genomen:

- Stop de toediening van Tachipri Hyperbar.
- Zorg voor voldoende zuurstoftoevoer: houd de luchtwegen vrij, dien O₂ toe, pas zo nodig kunstmatige beademing (intubatie) toe.

In geval van cardiovasculaire depressie moet de circulatie worden gestabiliseerd.

Als er convulsies optreden die niet binnen 15-20 seconden spontaan verdwijnen, wordt toediening van een intraveneus anti-epilepticum aanbevolen.

Analeptica met een centrale werking zijn gecontra-indiceerd bij intoxicatie veroorzaakt door een lokaal anestheticum!

In het geval van ernstige complicaties is het gewenst bij de behandeling van de patiënt de hulp van een arts gespecialiseerd in spoedeisende geneeskunde en reanimatie (bijvoorbeeld een anesthesist) in te roepen.

Methemoglobinemie

Methemoglobinemie kan optreden na toediening van prilocaïne. Tachipri Hyperbar is gecontra-indiceerd voor regionale anesthesietechnieken die voortdurende toediening vereisen. De dosis die wordt gebruikt voor subarachnoidale anesthesie veroorzaakt geen bloedspiegels, die methemoglobinemie kunnen veroorzaken. Dit gebeurt wanneer de toegediende hoeveelheid prilocaïnehydrochloride gelijk is aan of hoger dan 600 mg.

Een prilocaïnemetaboliet, o-toluidine, kan methemoglobineformatie veroorzaken. Doorgaans is methemoglobineformatie klinisch verwaarloosbaar, behalve in gevallen van zeer ernstige anemie en ernstige decompensatio cordis.

Patiënten met ernstige anemie kunnen hypoxie ontwikkelen. Het is belangrijk om andere serieuze oorzaken van cyanose uit te sluiten, bijvoorbeeld acute hypoxie en/of cardiale insufficiëntie.

Maatregelen bij methemoglobinemie

Bewezen methemoglobinemie verdwijnt 15 minuten na de intraveneuze injectie van 2-4 mg/kg lichaamsgewicht van toluidine blauw.

Aanvullende informatie:

Zelfs lage concentraties methemoglobine kunnen pulsoxymetriemetingen veranderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anesthetica, lokaal; amides

ATC code: N01BB04

Werkingsmechanisme

Prilocaïne is een lokaal anestheticum van het amide-type. Prilocaïne remt de functie van prikkelbare structuren, bijvoorbeeld alle soorten zenuwvezels (sensorische, motorische, autonome zenuwvezels).

Farmacodynamische effecten

Prilocaine remt de prikkelbaarheid van sensorische pijnreceptoren en de geleiding van sensorische zenuwvezels, op lokaal niveau en op een reversibele wijze, waardoor de pijnbeleving wordt gereduceerd en ook de beleving van kou, warmte, tast en druk wordt verminderd.

Klinische effectiviteit en veiligheid

Prilocaine vermindert de permeabiliteit van de membraan voor natrium. Afhankelijk van de concentratie, reduceert dit de prikkelbaarheid van zenuwvezels, door verlaging van de 'sudden peak' natriumpermeabiliteit, nodig voor het vormen van de actiepotentiaal. Het effect is afhankelijk van zowel de pH van de substantie als de omgevings-pH. Het lokale anesthesische effect is het resultaat van de geprotoneerde vorm. In geïnfecteerde weefsels is het effect van het locale anestheticum lager door de lagere omgevings-pH.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

De plasmaconcentratie zou voor intrathecaal gebruik verwaarloosbaar moeten zijn.

Biotransformatie en eliminatie

Prilocaine wordt voor ongeveer 55% gebonden aan plasma-eiwitten.

De biologische beschikbaarheid van prilocaine op de toedieningsplaats is 100%.

De belangrijkste metabolieten van prilocaine zijn o-toluidine en N-n-propylalanine, beide worden door amidase geproduceerd in de lever en de nieren. o-Toluidine wordt *in vivo* in grote mate hydrolytisch gemetaboliseerd, waarbij het overgrote deel van de dosis binnen 24 uur in de urine wordt uitgescheiden. Men denkt dat het, net als andere aromatische amines, metabolische activering ondergaat, initieel via N-hydroxylering, dit leidt tot covalente binding aan weefsel macromoleculen. o-Toluidine is een krachtige oxidant van het ijzer(III) van hemoglobine.

De eliminatiehalfwaardetijd van prilocaine is 1,6 uur.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

De therapeutische dosis die lokaal wordt toegediend in mensen ligt dichtbij de dosis die toxisch is bij dieren na intraveneuze toediening. Bij dieren zijn de verschijnselen van acute toxiciteit: verminderde activiteit, convulsies, dyspneu, cyanose en dood door cardiale insufficiëntie.

Subcutane injectie van 3 ml/kg lichaamsgewicht van prilocainehydrochloride induceerde omkeerbare lokale necrose bij ratten. Bij dezelfde dosering werden geen schadelijke effecten waargenomen bij apen.

Het toedienen van 60 mg/kg lichaamsgewicht van prilocaine gedurende 5 dagen per week over 7 weken induceerde licht gewichtsverlies bij ratten.

Prilocaine vertoont geen enkel mutageen effect in mutageniteitstesten. Aanwijzingen voor potentiële mutageniciteit zijn gebaseerd op kennis met betrekking tot het metaboliet o-toluidine, dat genetische schade en proliferatie van cellen (chromosomale mutaties, aneuploïdie, schade aan het DNA herstelsysteem, celverandering) veroorzaakte in verschillende *in vitro* testen.

In carcinogeniciteitsonderzoeken bij ratten en muizen met hoge dosering van het metaboliet o-toluidine, werd een verhoogde frequentie van tumoren in de milt en blaas waargenomen.

Geen van deze resultaten lijken van belang voor de mens vanwege het kort therapeutisch gebruik van prilocaine; desalniettemin is het vanwege veiligheidsredenen aanbevolen om toediening van hoge doseringen over een langere periode te vermijden.

Prilocaine heeft geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten. Echter, de postnatale overleving van het nageslacht van behandelde vrouwelijke ratten was verlaagd. In één onderzoek naar embryonale toxiciteit bij ratten werden letale effecten op de foetus waargenomen en dosisafhankelijke hydronefrose trad op bij de foetussen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glucose anhydride of glucose monohydraat
Natriumhydroxide 1N (voor regelen pH)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar
Dit geneesmiddel moet onmiddellijk na eerste opening worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I heldere kleurloze ampul van glas
Doos van 10 ampullen die elk 5 ml oplossing voor injectie bevatten

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

5 ml ampullen met oplossing voor injectie zijn uitsluitend voor éénmalig gebruik.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.
Het geneesmiddel moet visueel geïnspecteerd worden voor gebruik. Uitsluitend heldere vloeistof, praktisch vrij van deeltjes, mag worden gebruikt.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nordic Group B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE440237

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 juli 2013
Datum van laatste verlenging: 28 mei 2014

Samenvatting van de productkenmerken

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 04/2025