

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Citanest 1% solution injectable
Citanest 2% solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Citanest 1%: 1 ml contient 10 mg de chlorhydrate de prilocaïne.
Citanest 2%: 1 ml contient 20 mg de chlorhydrate de prilocaïne.

Excipients à effet notoire :

Citanest 1% et 2% contiennent 16 mg de parahydroxybenzoate de méthyle par flacon de 20 ml et 40 mg de parahydroxybenzoate de méthyle par flacon de 50 ml.

Citanest 1% et 2% contiennent 4,4 mg parahydroxybenzoate de propyle par flacon de 20 ml et 10 mg de parahydroxybenzoate de propyle par flacon de 50 ml.

Citanest 1% et 2% contiennent 54 mg de sodium par flacon de 20 ml et 135 mg de sodium par flacon de 50 ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Les solutions de Citanest sont indiquées pour produire une anesthésie locale ou régionale à l'aide des techniques suivantes:

- infiltration locale
- blocs nerveux mineurs et majeurs
- anesthésie péridurale
- arthroscopie

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et enfants de plus de 12 ans

Le tableau suivant donne des indications sur les posologies pour les techniques les plus fréquemment utilisées chez l'adulte moyen. Les chiffres reflètent la fourchette posologique moyenne nécessaire attendue. Des manuels de référence standard doivent être consultés en ce qui concerne les facteurs liés à des techniques de bloc spécifique et les exigences individuelles du patient.

L'expérience du clinicien et la connaissance de l'état physique du patient sont des éléments importants dans le calcul de la dose nécessaire. Il faut utiliser la plus petite dose induisant une anesthésie adéquate (voir rubrique 4.4). Des variations individuelles au niveau du délai d'apparition et de la durée de l'effet peuvent exister.

Tableau 1 **Recommandations posologiques**

| | Conc. mg/ml | Volume ml | Dose mg | Début min | Durée de heures | l'effet |
|--|------------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------------|----------------|
|--|------------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------------|----------------|

| | Conc. mg/ml | Volume ml | Dose mg | Début min | Durée de l'effet heures |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|------------|--------------|----------------------------|
| ANESTHÉSIE CHIRURGICALE | | | | | |
| Administration péridurale lombaire^{a)} | 20 | 15-25 | 300-500 | 15-20 | 1,5-2 |
| Administration péridurale thoracique^{a)} | 20 | 10-15 | 200-300 | 10-20 | 1,5-2 |
| Bloc péridural caudal^{a)} | 10 | 20-30 | 200-300 | 15-30 | 1-1,5 |
| | 20 | 15-25 | 300-500 | 15-30 | 1,5-2 |
| Bloc intra-articulaire^{b)} | 10 | ≤ 40 | ≤ 400 | 5-10 | 30-60 min après rinçage |
| Bloc nerveux périphérique (Field block) (p.ex. blocs nerveux mineurs et infiltration) | | | | | |
| Infiltration | 10 | ≤ 50 | ≤ 500 | 1-2 | 2-3 |
| Bloc digital | 10 | 1-5 | 10-50 | 2-5 | 1,5-2 |
| Intercostaux (par nerf) Le nombre maximum de blocs nerveux simultanés doit être ≤10 | 10 | 2-5 | 20-50 | 3-5 | 1-2 |
| Péribulbaire | 10 | 10-15 | 100-150 | 3-5 | 1,5-2 |
| Bloc nerveux majeur | | | | | |
| Plexus brachial: | | | | | |
| - Axillaire | 10 | 40-50 | 400-500 | 15-30 | 1,5-2 |
| - Sus-claviculaire, interscalénique et périclavulaire sous-clavier | 10 | 30-40 | 300-400 | 15-30 | 1,5-2 |
| Sciatique | 20 | 15-20 | 300-400 | 15-30 | 2-3 |
| 3 en 1 (Fémoral, obturateur et cutané latéral) | 10 | 30-40 | 300-400 | 15-30 | 1,5-2 |

a) La dose inclut la dose de test.

b) Certains rapports post-commercialisation ont fait état de chondrolyse chez des patients recevant une perfusion continue intra-articulaire post-interventionnelle d'anesthésiques locaux. CITANEST n'est pas approuvé pour cette indication (voir également la rubrique 4.4).

≤= jusqu'à.

Citanest, solution injectable, fourni en flacons multidoses, contient du parahydroxybenzoate de méthyle (methyl paraben) et du parahydroxybenzoate de propyle (propyl paraben) comme agents conservateurs et ne doit pas être utilisé pour l'anesthésie par voies intrathécale, intracisternale ou intra- ou rétrobulbaire.

En général, il faut utiliser des concentrations et des doses plus élevées pour une anesthésie générale. Lorsqu'un bloc moins profond est nécessaire, il est indiqué d'utiliser une concentration plus faible. Le volume du médicament utilisé influencera l'étendue de l'anesthésie.

Pour éviter une injection intravasculaire, il faut aspirer de façon répétée avant et pendant l'administration de la dose principale. Celle-ci doit être injectée lentement, ou à des doses croissantes à une vitesse de 100 à 200 mg/min, tout en suivant étroitement les fonctions vitales du patient et en maintenant un contact verbal. Pour une administration épidurale, il convient de procéder à l'injection d'une dose-test de 3 à 5 ml d'un anesthésique local à courte durée d'action contenant de l'adrénaline. Une injection

intravasculaire accidentelle peut être décelée par une accélération temporaire de la fréquence cardiaque. En cas de survenue de symptômes toxiques, l'injection sera immédiatement arrêtée.

Population pédiatrique âgée de 6 mois à 12 ans

Les doses figurant dans le tableau 2 doivent être considérées comme des recommandations pour une utilisation en pédiatrie. Des variations individuelles se produisent. Chez les enfants dont le poids corporel est élevé, une diminution progressive du dosage s'avère souvent nécessaire et doit être basée sur le poids corporel idéal. Les manuels de référence doivent être consultés en ce qui concerne les facteurs affectant les techniques de bloc spécifiques et les besoins individuels du patient.

Tableau 2 **Recommandations posologiques pour les enfants**

| | Conc. en mg/ml | Volume en ml/kg | Dose en mg/kg | Délai d'apparition en min | Durée de l'effet en heures |
|---------------------------|-----------------------|------------------------|----------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Péridurale caudale | 10 | 0,5 | 5 | 10-15 | 1-1,5 |

Tenir compte de l'âge et du poids pour le calcul de la posologie.

Citanest, solution injectable, fourni en flacons multidoses, contient du parahydroxybenzoate de méthyle (methyl paraben) et du parahydroxybenzoate de propyle (propyl paraben) comme agents conservateurs et ne doit pas être utilisé pour l'anesthésie par voies intrathécale, intracisternale ou intra- ou rétrobulbaire.

La prilocaïne injectable n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 6 mois ou pour une utilisation lors d'un bloc paracervical et pudendal chez les patients en obstétrique. Cela peut conduire à une augmentation du risque de formation de méthémoglobine chez les enfants et les nouveau-nés (voir rubrique 4.8.3) après l'accouchement.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou aux anesthésiques locaux de type amide.

Hypersensibilité au parahydroxybenzoate de méthyle et/ou au parahydroxybenzoate de propyle (parabène méthylique/parabène propylique), ou à leur métabolite, l'acide para-amino benzoïque (PABA). Les formules de prilocaïne contenant des parabènes doivent être évitées chez les patients allergiques aux anesthésiques locaux de type ester ou à leur métabolite (PABA).

Les solutions de prilocaïne sont contre-indiquées chez les patients souffrant de méthémoglobinémie congénitale ou idiopathique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les procédures anesthésiques régionales doivent toujours être effectuées dans un site bien équipé et avec le personnel adéquat. L'équipement et les médicaments nécessaires pour la surveillance du patient et la réanimation en urgence doivent être immédiatement disponibles. En cas de bloc majeur, ou lors de l'utilisation de hautes doses, on installera d'abord une canule intraveineuse avant d'injecter l'anesthésique local. Les cliniciens doivent avoir reçu une formation adéquate et appropriée relative aux interventions à effectuer. Ils doivent être habitués à diagnostiquer et à traiter les effets indésirables, la toxicité systémique ou les autres complications pouvant survenir (voir rubrique 4.9).

Bien que l'anesthésie régionale soit fréquemment la technique anesthésique optimale, certains patients doivent être surveillés de près afin de réduire le risque d'effets indésirables dangereux:

- les patients âgés et les patients qui ont un mauvais état général;

- les patients qui présentent un bloc auriculo-ventriculaire partiel ou complet, car l'anesthésique local peut déprimer la conduction myocardique;
- les patients souffrant d'une maladie hépatique avancée ou d'un dysfonctionnement rénal sévère;
- les patients souffrant d'anémie sévère ou d'insuffisance cardiaque pour lesquels le risque de développer une méthémoglobinémie doit être envisagé (voir rubrique 4.8);
- les patients traités par des antiarythmiques de classe III (p. ex. de l'amiodarone) seront suivis par un monitoring ECG car les effets cardiaques peuvent se renforcer mutuellement (voir rubrique 4.5);
- les patients atteints de porphyrie aiguë. Citanest est potentiellement porphyrinogénique et doit uniquement être prescrit aux patients atteints de porphyrie aiguë que si aucune alternative plus sûre n'est disponible. Des mesures de précautions appropriées devront être prises chez les patients vulnérables.

NB La prilocaïne n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 6 mois ou pour une utilisation lors d'un bloc paracervical et pudendal chez les patients en obstétrique. Cela peut conduire à une augmentation du risque de formation de méthémoglobine (voir rubrique 4.2 et 4.8.3) chez les enfants et les nouveau-nés après l'accouchement.

Certaines procédures anesthésiques locales peuvent être associées à des effets indésirables sérieux - indépendamment de l'anesthésique local utilisé, par exemple:

- Des blocs du système nerveux central peuvent provoquer de la dépression cardiovasculaire, spécialement chez les patients hypovolémiques. C'est pourquoi une anesthésie épidurale sera pratiquée avec prudence en cas d'insuffisance cardiovasculaire.
- Des injections rétrobulbaires peuvent (très occasionnellement) atteindre l'espace crânien subarachnoïdien et provoquer une cécité temporaire, un collapsus cardiovasculaire, de l'apnée, des convulsions ...
- Des injections rétro- et péribulbaires d'anesthésiques locaux comportent un risque peu élevé de dysfonctionnement persistant du muscle oculaire attribuable au traumatisme et/ou aux effets toxiques locaux sur les muscles et/ou les nerfs. La sévérité de telles réactions est fonction de l'intensité du traumatisme, de la concentration d'anesthésique local et de la durée de l'exposition du tissu à l'anesthésique local. Pour cette raison, comme pour tous les anesthésiques locaux, on utilisera toujours la concentration la plus basse possible et la dose la plus faible possible qui soient efficaces. La présence de vasoconstricteurs peut aggraver les réactions tissulaires, ils ne seront donc utilisés que s'ils sont formellement indiqués.
- Des injections dans la région de la tête et du cou peuvent être faites accidentellement dans une artère et provoquer ainsi des symptômes cérébraux, même à doses peu élevées.
- Un bloc paracervical peut parfois entraîner de la bradycardie et de la tachycardie fœtales. Il faut donc surveiller étroitement le rythme cardiaque du fœtus.
- Des cas de chondrolyse ont été rapportés après commercialisation chez des patients recevant des anesthésiques locaux en perfusion postopératoire intra-articulaire continue. La majorité des cas de chondrolyse rapportés concernaient l'articulation de l'épaule. Etant donné les nombreux facteurs favorisants et le manque d'uniformité de la littérature scientifique concernant le mécanisme d'action, aucun lien de causalité n'a été démontré. La perfusion intra-articulaire continue n'est pas une indication enregistrée de Citanest.

Une anesthésie péridurale peut conduire à de l'hypotension et à de la bradycardie. On peut réduire ce risque, par ex. en injectant un vasopresseur. L'hypotension sera rapidement traitée par un sympathomimétique en injection intraveineuse, à répéter si nécessaire.

Citanest, solution injectable, contenant du parahydroxybenzoate de méthyle (methyl paraben) et du parahydroxybenzoate de propyle (popyl paraben) comme agents conservateurs, c'est-à-dire celle fournie en flacons multidoses, ne doit pas être utilisée pour l'anesthésie par voies intrathécale, intracisternale ou intra- ou rétrobulbaire.

Citanest 1% et 2% contiennent du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle. Peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées), et exceptionnellement, des bronchospasmes.

Citanest 1% et 2%, 20 ml flacon, contient 54 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 2,7% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Citanest 1% et 2%, 50 ml flacon, contient 54 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 6,75% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Anti-arythmiques:

La prilocaïne sera utilisée prudemment chez les patients traités par d'autres anesthésiques locaux ou par des médicaments dont la structure est apparentée à celle des anesthésiques locaux de type amide tels que par exemple la lidocaïne, la tocaïnide et la mexilétine car les effets toxiques peuvent être cumulatifs. On n'a pas effectué d'études spécifiques d'interaction avec la prilocaïne et des antiarythmiques de classe III (p.ex. l'amiodarone), mais la prudence est de rigueur avec cette association (voir aussi rubrique 4.4).

Bêtabloquants:

Effet dépresseur ventriculaire et baisse du débit sanguin hépatique. Les doses élevées de prilocaïne (dont la métabolisation est hépatique) seront donc évitées.

Digitaliques: risque de bradycardie et de troubles de la conduction atrio-ventriculaire.

Cimétidine: diminue le flux sanguin hépatique et donc ralentit la métabolisation de la prilocaïne.

Il y a un risque de potentialisation des effets cardio-vasculaires chez les patients traités avec ces substances.

La prilocaïne à hautes doses peut causer une augmentation du niveau de méthémoglobine, particulièrement en présence d'autres médicaments induisant la méthémoglobine (p. ex sulfamides, antimalariques et certains dérivés nitrés).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Lors de l'utilisation pour une anesthésie obstétricale à des doses supérieures à 600 mg, une méthémoglobinémie fœtale et maternelle cliniquement apparente peut se développer, causé par les métabolites de la prilocaïne.

Des cas de méthémoglobinémie néonatale ont été rapportés après un bloc paracervical ou pudendal chez les patients en obstétrique.

Des effets indésirables fœtaux dus aux anesthésiques locaux, tels que la bradycardie fœtale, semblent être plus apparents lors d'anesthésie du bloc paracervical. De tels effets peuvent être dus aux concentrations élevées d'anesthésiques chez le fœtus.

Pour les femmes enceintes, un grand nombre de données (plus de 1000 résultats exposés) ont montré qu'il n'y avait pas de toxicité fœtale/néonatale ni de risques de malformations. En cas de nécessité clinique, la prilocaïne peut être utilisée pendant la grossesse.

Allaitement

Les informations restent insuffisantes en ce qui concerne l'excrétion de la prilocaïne dans le lait maternel. On ne peut donc pas exclure les risques pour l'enfant allaité.

Il faudra dès lors prendre la décision soit d'arrêter l'allaitement soit d'arrêter/de s'abstenir du traitement par prilocaïne, en tenant compte de l'avantage de l'allaitement pour l'enfant et du traitement pour la mère.

Fertilité

Aucun effet n'a été établi sur la fertilité chez des rats mâles et femelles traités par prilocaïne. Aucune donnée clinique concernant les effets sur la fertilité des patients de sexe masculin ou féminin n'est disponible.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

En plus de l'effet anesthésique direct, les anesthésiques locaux peuvent avoir une très légère influence sur la fonction mentale et la coordination même en absence de toxicité du système nerveux central. Ils peuvent influencer temporairement la motricité et la vigilance.

4.8 Effets indésirables

Général

Le profil des effets indésirables pour Citanest est comparable à celui observé avec d'autres anesthésiques du type amide. Les effets indésirables causés par le médicament lui-même sont difficiles à distinguer des effets physiologiques du bloc nerveux (par exemple diminution de la pression sanguine, bradycardie), des événements causés directement (exemple lésion nerveuse) ou indirectement (abcès péri-dural) par la piqure de l'aiguille.

| | |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Très fréquent (≥1/10) | <i>Affections vasculaires:</i> hypotension* <i>Affections gastro-intestinales:</i> nausées* |
| Fréquent (≥ 1/100, < 1/10) | <i>Affections du système nerveux:</i> paresthésie, étourdissement <i>Affections gastro-intestinales:</i> vomissements* |
| Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) | <i>Affections cardiaques:</i> bradycardie <i>Affections du système nerveux:</i> signes et symptômes de toxicité au niveau du système nerveux central (convulsions, paresthésie péri-buccale, insensibilité de la langue, hyperacousie, tinnitus, troubles visuels, dysarthrie, perte de conscience, tremblements) (voir rubriques 4.8.1 et 4.9) <i>Affections vasculaires:</i> hypertension |
| Rare (≥1/10 000, < 1/1 000) | <i>Affections cardiaques:</i> arrêt cardiaque, troubles du rythme cardiaque <i>Affections du système immunitaire:</i> réactions allergiques, réactions anaphylactiques <i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:</i> dépression respiratoire <i>Affections du système nerveux:</i> neuropathie, arachnoïdite, traumatisme nerveux périphérique <i>Affections hématologiques et du système lymphatiques:</i> méthémoglobinémie (voir rubrique 4.9) et cyanose <i>Affections oculaires:</i> diplopie |

* Ces effets indésirables se produisent plus fréquemment après un bloc épidural.

4.8.1 Toxicité aiguë systémique

Les réactions toxiques systémiques impliquent principalement le système nerveux central (SNC) et le système cardiovasculaire. Des réactions de ce type sont provoquées par des concentrations sanguines élevées en un anesthésique local; celles-ci peuvent être le résultat d'une injection intravasculaire (accidentelle), d'un surdosage ou d'une absorption exceptionnellement rapide à partir de zones fortement vascularisées (voir rubrique 4.4). Les réactions au niveau du SNC sont similaires pour tous les anesthésiques locaux de type amide, tandis que les réactions cardiaques dépendent davantage, tant quantitativement que qualitativement, du médicament.

Toxicité du système nerveux central

La toxicité du système nerveux central constitue souvent une réponse par paliers, caractérisée par des symptômes et des signes de sévérité croissante. Les premiers symptômes sont des étourdissements, paresthésie péri-buccale, engourdissement de la langue, tinnitus, hyperacousie et troubles visuels. De la

dysarthrie, des contractions musculaires ou des tremblements sont plus sévères et précèdent l'apparition de convulsions généralisées.

Ces symptômes ne doivent pas être confondus avec un comportement neurotique. Une perte de conscience et des convulsions de grand mal peuvent suivre et durer de quelques secondes à quelques minutes. De l'hypoxie et de l'hypercapnie peuvent apparaître rapidement après les convulsions en raison d'une activité musculaire accrue accompagnée d'interférence avec la respiration et la perte possible des voies respiratoires. Dans les cas sévères, de l'apnée peut apparaître. L'acidose, l'hyperkaliémie, l'hypocalcémie et l'hypoxie augmentent et accroissent les effets toxiques des anesthésiques locaux.

La guérison est consécutive à la redistribution de l'anesthésique local à partir du système nerveux central, son métabolisme et son excrétion subséquents. La guérison peut être rapide à moins que de grosses quantités du médicament n'aient été injectées.

Toxicité du système cardiovasculaire

La toxicité du système cardiovasculaire peut être observée dans des cas sévères et est généralement précédée des signes de toxicité au niveau du système nerveux central. Chez les patients sous sédation lourde ou recevant un anesthésique général, les symptômes prodromaux du SNC peuvent être absents. L'hypotension, la bradycardie, l'arythmie et même un arrêt cardiaque peuvent survenir comme résultat de fortes concentrations systémiques en anesthésiques locaux, mais dans de rares cas, l'arrêt cardiaque est apparu sans effet prodromal du SNC.

Chez les enfants, les signes précoces de toxicité aux anesthésiques locaux peuvent être difficiles à détecter au cas où le bloc est donné lors de l'anesthésie générale.

4.8.2 Traitement de la toxicité aiguë

Dès l'apparition de signes de toxicité systémique aiguë, on arrêtera immédiatement l'injection de l'anesthésique local. Les symptômes de toxicité au niveau du SNC (convulsions, dépression du SNC) doivent être immédiatement traités par des mesures de soutien appropriées des voies respiratoires et par l'administration d'anti-convulsivants.

En cas d'arrêt circulatoire, on commencera immédiatement une réanimation cardio-pulmonaire. Une oxygénation et une ventilation optimales, une circulation assistée et un traitement de l'acidose sont d'une importance vitale.

Si une dépression cardiovasculaire apparaît (hypotension, bradycardie), un traitement approprié par des liquides intraveineux, des vasopresseurs, des agents chronotropes et/ou inotropes doit être envisagé. Chez les enfants, il faut administrer une dose qui correspond à l'âge et au poids.

4.8.3 La méthémoglobinémie

Suite à une administration de prilocaïne, de la méthémoglobinémie peut apparaître.

Des administrations répétées de prilocaïne, même à des doses relativement faibles, peuvent induire des manifestations cliniques de la méthémoglobinémie (cyanose). La prilocaïne ne sera donc pas recommandée pour des techniques continues d'anesthésie régionale.

La conversion d'hémoglobine en méthémoglobine est due à un métabolite de la prilocaïne - l'orthotoluidine - dont le temps de demi-vie est long et qui a tendance à s'accumuler et est alternativement converti en 4- et 6-hydroxytoluidine. La méthémoglobine a augmenté jusqu'à des niveaux cliniquement significatif chez les patients recevant des hautes doses de prilocaïne. La cyanose apparaît quand les taux sanguins de méthémoglobine atteignent 1-2 g/100 ml (6-12% de la concentration normale en hémoglobine). La méthémoglobine se réoxyde très lentement en hémoglobine bien que ce processus puisse être fortement accéléré par des injections intraveineuses de bleu de méthylène (voir rubrique 4.8.4).

La réduction de capacité de transport de l'oxygène due à l'administration de prilocaïne est rare chez des patients normaux; c'est pourquoi, la méthémoglobinémie est généralement asymptomatique. Cependant, en cas d'anémie sévère, le processus peut provoquer une hypoxémie. Il est important d'écarter toute cause plus grave de la cyanose telle qu'hypoxémie et/ou insuffisance cardiaque.

Chez les nouveau-nés et les enfants en bas âge, le risque de méthémoglobine est plus élevé (voir les rubriques 4.2 et 4.4).

NB: Même de faibles concentrations en méthémoglobine peuvent interférer dans la lecture des tests d'oxymétrie, indiquant une fausse saturation faible en oxygène.

4.8.4 Traitement de la méthémoglobinémie

En cas de signes cliniques de méthémoglobinémie, il faut agir rapidement et administrer une seule injection intraveineuse d'une solution à 1% de bleu de méthylène à raison de 1 mg/kg de poids corporel sur une période de 5 minutes. La cyanose disparaîtra dans le quart d'heure.

On ne répétera pas cette injection car le bleu de méthylène en fortes concentrations oxyde l'hémoglobine.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Les injections intravasculaires accidentelles d'anesthésiques locaux peuvent causer immédiatement (dans les quelques secondes à quelques minutes) des réactions toxiques systémiques. Lors d'un surdosage, la toxicité systémique apparaît souvent plus tard (15-60 minutes après l'injection) dû à l'augmentation plus lente de la concentration sanguine d'anesthésiques locaux (voir les rubriques 4.8.1 et 4.8.2).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: anesthésique de type amide, code ATC: N01B B04 ; N01B B54

La prilocaïne (méthyl-2alpha-propylamino propionanilide) fait partie du groupe des anesthésiques locaux à liaison amide.

Citanest 1% et 2%

- Temps de latence: 10 à 15 minutes;
- Durée d'action: 90 à 120 minutes en fonction du lieu d'injection.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La prilocaïne a une valeur pKa de 7,89 et un coefficient de partage tampon N-heptane/pH 7,4 de 0,9. La prilocaïne a un coefficient de partage octanol/eau de 25 pour un pH à 7,4, et est liée à 40 % aux protéines plasmatiques (principalement à la glycoprotéine alpha-1-acide).

La concentration plasmatique maximale obtenue après une administration de prilocaïne dépend de la dose, de la voie d'administration, de la vascularisation du site d'injection et de l'administration simultanée d'agents vasoconstricteurs. Il existe une relation linéaire entre la quantité de prilocaïne administrée et la concentration plasmatique maximale qui en résulte pour des doses comprises entre 200 et 600 mg.

Les concentrations plasmatiques les plus élevées seront observées après un bloc nerveux intercostal. On observera ensuite des concentrations diminuées après injection péridurale lombaire, blocs nerveux majeurs tels que le plexus brachial et tissu sous-cutané.

Les concentrations plasmatiques plus élevées obtenues après l'administration au niveau intercostal peuvent être liées au nombre important d'injections nécessaires pour cette technique. La solution est exposée à une région vascularisée plus importante, ce qui augmente le degré d'absorption. En revanche, la quantité importante de tissu adipeux située dans l'espace lombaire péridural aura tendance à ralentir l'absorption vasculaire.

La prilocaïne a une clairance plasmatique totale moyenne de 2,37 l/min, un volume de distribution apparent compris entre 190 l et 260 l et une demi-vie terminale de 1,6 h. Seule une petite quantité de prilocaïne (moins de 5 %) est excrétée sous forme inchangée dans les urines. Des études *in vitro* et des études menées sur les animaux ont montré que la prilocaïne était métabolisée dans les poumons et les reins.

La prilocaïne est métabolisée dans le foie principalement par hydrolyse de l'amide en o-toluidine et N-propylamine. L'o-toluidine est par la suite hydroxylée en 2-amino-3-hydroxytoluène et 2-amino-5-hydroxytoluène. Ces métabolites seraient responsables de la formation de méthémoglobine.

Il n'est pas établi dans quelle mesure les affections telles que la cirrhose hépatique sévère et l'insuffisance cardiaque congénitale influencent la biodisponibilité de la prilocaïne.

La prilocaïne passe aisément la barrière placentaire, et l'équilibre par rapport à la concentration libre est rapidement obtenu. En cas d'acidose fœtale, les concentrations pourront être légèrement plus élevées chez le fœtus en raison de la capture des ions. Aucune donnée sur la demi-vie terminale de la prilocaïne chez les nouveau-nés n'est disponible.

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors d'études sur des animaux, les signes et symptômes de toxicité notés après de hautes doses de prilocaïne sont les résultats des effets sur les systèmes nerveux central et cardiovasculaire. Une méthémoglobinémie légère a été vue dans une étude chez les rats, après des doses répétées. Cela a également occasionnellement été observé dans une situation thérapeutique comme un résultat d'un surdosage de prilocaïne ou d'une utilisation « hors indication reconnue ». Aucun effet indésirable lié au médicament n'a été observé lors d'études de toxicité sur la reproduction et la prilocaïne n'a pas présenté de potentiel mutagène lors des tests de mutagénicité réalisés *in vitro* ou *in vivo*.

La prilocaïne n'a pas présenté de potentiel génotoxique dans des tests réalisés *in vitro* ou *in vivo*. Des études de cancérogénèse n'ont pas été réalisées avec la prilocaïne en raison de l'indication et de la durée de l'utilisation thérapeutique de ce médicament.

L'o-toluidine, un métabolite de la prilocaïne a présenté des signes d'activité mutagène. Des études de carcinogénèse sur des rats et des souris ainsi qu'une étude sur des hamsters ont montré que l'o-toluidine était responsable de l'apparition de tumeurs sur divers organes. L'importance clinique du potentiel carcinogène observé après une administration chronique d'o-toluidine n'est pas aisément comparable avec l'utilisation intermittente de prilocaïne pour une anesthésie locale. Les injections fréquentes de doses élevées de prilocaïne sont déconseillées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Parahydroxybenzoate de méthyl
Parahydroxybenzoate de propyl
Hydroxyde de sodium/ acide chlorhydrique (pour ajustement pH 5,0-7,0)
Eau pour injectables

6.2 Incompatibilités

La solubilité de la prilocaïne est limitée à un pH>7,0. Lorsque des solutions alcalines (telles que des carbonates) sont ajoutées, une précipitation peut apparaître.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Voir également rubrique 6.4.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.

Lors de l'utilisation, on a démontré une stabilité physico-chimique lorsque le produit est conservé pendant 3 jours à température ambiante, à 20°C-23°C. D'un point de vue microbiologique, le produit peut, une fois ouvert, être conservé aussi longtemps que la stabilité physico-chimique le permet, c'est-à-dire 3 jours à température ambiante. La pratique d'autres délais et conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons de 20 ml et de 50 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

On prendra les mesures suivantes pour éviter une contamination microbienne:

- utiliser un système d'injection stérile à usage unique;
- utiliser une aiguille et une seringue stériles pour chaque nouvelle insertion dans le flacon;
- ne pas introduire de liquide ou de matériel contaminé dans le flacon.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Aspen Pharma Trading Limited,
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus,
Dublin 24,
Irlande

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

| | | |
|-------------|----------|-------------------------------|
| | Belgique | Luxembourg |
| Citanest 1% | BE052482 | 2002076618 50 ml : 0368423 |
| Citanest 2% | BE052507 | 2002076619 50 ml : 0368437 |

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 01 novembre 1964

Date de dernier renouvellement:

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/2023.

Date d'approbation du texte : 07/2023