

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Citanest 1% oplossing voor injectie
Citanest 2% oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Citanest 1%: 1 ml bevat 10 mg prilocaïne hydrochloride.
Citanest 2%: 1 ml bevat 20 mg prilocaïne hydrochloride.

Hulpstoffen met bekend effect:

Citanest 1% en 2% bevatten 16 mg methylparahydroxybenzoeaat per injectie flacon van 20 ml en 40 mg methylparahydroxybenzoeaat per injectieflacon van 50 ml.
Citanest 1% en 2% bevatten 4,4 mg propylparahydroxybenzoeaat per injectieflacon van 20 ml en 10 mg propylparahydroxybenzoeaat per injectieflacon van 50 ml.
Citanest 1% en 2% bevatten 54 mg natrium per injectieflacon van 20 ml en 135 mg natrium per injectieflacon van 50 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Citanest oplossingen zijn aangewezen voor het tot stand brengen van lokale of regionale anesthesie door middel van de volgende technieken:

- lokale infiltratie
- kleine en grote zenuwblokkade
- epidurale blokkade
- arthroscopie

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en kinderen boven de 12 jaar

De volgende tabel geeft aanwijzingen voor de dosering voor de courant gebruikte technieken bij de gemiddelde volwassene. De cijfers weerspiegelen de verwachte gemiddelde benodigde dosisspreiding. Standaard referentiewerken moeten geraadpleegd worden voor factoren in verband met specifieke bloktechnieken en voor individuele vereisten van de patiënt.

De ervaring van de clinicus en de kennis van de lichamelijke gesteldheid van de patiënt zijn belangrijke elementen voor het berekenen van de vereiste dosis. De laagste dosis voor voldoende anesthesie moet gebruikt worden (zie rubriek 4.4). Individuele variaties van intreden van effect en werkingsduur kunnen zich voordoen.

Tabel 1 **Aanbevolen doseringen**

	Conc. mg/ml	Volume ml	Dosis mg	Begin min.	Duur van effect uur
--	------------------------	----------------------	---------------------	-----------------------	--------------------------------

	Conc. mg/ml	Volume ml	Dosis mg	Begin min.	Duur van effect uur
CHIRURGISCHE ANESTHESIE					
Lumbale epidurale toediening^{a)}	20	15-25	300-500	15-20	1,5-2
Thoracale epidurale toediening^{a)}	20	10-15	200-300	10-20	1,5-2
Caudale epidurale blokkade^{a)}	10	20-30	200-300	15-30	1-1,5
	20	15-25	300-500	15-30	1,5-2
Intra-articulaire blokkade^{b)}	10	≤ 40	≤ 400	5-10	30-60 min na wash-out
Plaatselijke blokkade (Field block) (bv. blokkade van kleine zenuwen en infiltratie)					
Infiltratie	10	≤ 50	≤ 500	1-2	2-3
Vingerblokkade	10	1-5	10-50	2-5	1,5-2
Intercostale blokkade (per zenuw) Niet meer dan 10 zenuwen tegelijk blokkeren	10	2-5	20-50	3-5	1-2
Peribulbaire blokkade	10	10-15	100-150	3-5	1,5-2
Blokkade van grote zenuwen					
Blokkade van plexus brachialis:					
- Axillair	10	40-50	400-500	15-30	1,5-2
- Supraclaviculair, interscaleen en subclavisch perivascuair	10	30-40	300-400	15-30	1,5-2
Blokkade van nervus sciaticus	20	15-20	300-400	15-30	2-3
3 in 1 (femoralis, obturatorius en lateralis cutaneus)	10	30-40	300-400	15-30	1,5-2

a) Dosis bevat testdosis.

b) Er waren meldingen na het in de handel brengen van chondrolyse bij patiënten die postoperatief, intra-articulaire continue infusie van lokale anesthesie kregen. CITANEST is niet goedgekeurd voor deze indicatie (zie ook rubriek 4.4).

≤ tot.

Citanest, oplossing voor injectie, in multidosis injectieflacons bevat methylparahydroxybenzoeaat (methylparabeen) en propylparahydroxybenzoeaat (propylparabeen) als bewaarmiddelen en mag niet gebruikt worden voor anesthesie via intrathecale, intracisternale of intra- of retrobulbaire weg.

Doorgaans zijn voor anesthesie voor heelkunde hogere concentraties en dosissen vereist. Indien een minder diep blok vereist is, is gebruik van een lagere concentratie aangewezen. Het volume geneesmiddel zal een invloed hebben op de uitgebreidheid van de anesthesie.

Om een intravasculaire injectie te voorkomen, moet herhaaldelijk geaspireerd worden vóór en tijdens toediening van de hoofddosis. Deze moet traag geïnjecteerd worden of in opklimmende dosissen aan een snelheid van 100-200 mg/min, terwijl de vitale functies van de patiënt van nabij opgevolgd worden en verbaal contact gehouden wordt. Wanneer een epidurale dosis moet worden geïnjecteerd, is een voorafgaande testdosis van 3-5 ml van een kortwerkend lokaal anestheticum met adrenaline aanbevolen. Een onopzettelijke intravasculaire injectie kan herkend worden door een tijdelijke versnelling van de hartfrequentie. In geval van toxische symptomen moet de injectie onmiddellijk gestopt worden.

Pediatrische patiënten van 6 maanden tot 12 jaar oud

De dosissen in tabel 2 moeten beschouwd worden als richtlijnen bij pediatriesch gebruik. Er kunnen zich individuele variaties voordoen. Bij kinderen met een hoog lichaamsgewicht is vaak een graduele dosisverlaging nodig en moet deze gebaseerd worden op het ideale lichaamsgewicht. Men dient

standaard referentiewerken te raadplegen voor factoren die een invloed hebben op specifieke blokkadetechnieken en voor de individuele behoeften van de patiënt.

Tabel 2 Doseringsaanbevelingen bij kinderen

	Conc. mg/ml	Volume ml/kg	Dosis mg/kg	Start van effect min	Duur uren	van effect
Caudaal epiduraal	10	0,5	5	10-15	1-1,5	

Houd rekening met de leeftijd en het gewicht voor de berekening van de doseringen.

Citanest, oplossing voor injectie, in multidosis injectieflacons bevat methylparahydroxybenzoeaat (methylparabeen) en propylparahydroxybenzoeaat (propylparabeen) als bewaarmiddelen en mag niet gebruikt worden voor anesthesie via intrathecale, intracisternale, of intra- of retrobulbaire weg.

Prilocaine voor injectie wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 6 maanden of voor gebruik in paracervicaal blok en pudendaal blok bij de obstetrische patiënt. Dit kan leiden tot een verhoogd risico op de vorming van methemoglobine bij kinderen en bij de pasgeborene na de bevalling (zie rubriek 4.8.3).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor lokale anesthetica van het amide-type.

Overgevoeligheid voor methyl- en/of propylparahydroxybenzoeaat (methyl-/propylparabeen), of voor hun metaboliet para-aminobenzoëzuur (PABA). Parabeenhoudende formuleringen van prilocaïne moeten vermeden worden bij patiënten die allergisch zijn voor lokale esteranesthetica of voor de metaboliet PABA.

Prilocaïne-oplossingen zijn tegenaangewezen bij patiënten met congenitale of idiopathische methemoglobinemie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Regionale anesthesische technieken moeten altijd uitgevoerd worden in een goed uitgerust centrum met bevoegd personeel. De uitrusting en noodzakelijke geneesmiddelen voor controle van de patiënt en dringende reanimatie moeten onmiddellijk beschikbaar zijn. Bij een uitgebreid blok of bij het gebruik van hogere doseringen moet een IV-lijn aangebracht worden vóór het lokale anestheticum wordt geïnjecteerd. De klinici moeten een adequate en geschikte opleiding hebben van de toe te passen techniek en vertrouwd zijn met de diagnose en behandeling van bijwerkingen, systemische toxiciteit of andere complicaties (zie rubriek 4.9).

Hoewel de lokale anesthesie vaak de optimale anesthesietechniek is, dienen sommige patiënten van dichtbij gevolgd te worden om het risico op ernstige bijwerkingen te beperken:

- bejaarde patiënten en patiënten met een slechte algemene toestand;
- patiënten met een partieel of totaal AV-blok, want lokale anesthetica kunnen een vertragend effect op de geleiding van het myocard hebben;
- patiënten met een gevorderde leveraandoening of een ernstige nierdysfunctie;
- patiënten met ernstige bloedarmoede of cardiale insufficiëntie, waarbij het risico bestaat op het ontwikkelen van methemoglobinemie (zie rubriek 4.8);
- patiënten die behandeld worden met anti-aritmica van klasse III (bv. amiodarone) moeten onder streng toezicht en ECG-monitoring geplaatst worden, aangezien de effecten ter hoogte van het hart elkaar kunnen versterken (zie rubriek 4.5);

- patiënten met acute porfyrie. Citanest is potentieel porfyrinogeen en mag enkel voorgeschreven worden aan patiënten met acute porfyrie indien er geen veiliger alternatief beschikbaar is. Geschikte voorzorgsmaatregelen moeten genomen worden bij kwetsbare patiënten.

NB. Prilocaïne wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 6 maanden of voor gebruik in paracervicaal blok en pudendaal blok bij de obstetrische patiënt. Dit kan leiden tot een verhoogd risico op de vorming van methemoglobine bij kinderen en bij de pasgeborene na de bevalling (zie rubrieken 4.2 en 4.8.3).

Bij sommige lokaal anesthesische technieken zijn – onafhankelijk van het gebruikte lokaal anestheticum – ernstige bijwerkingen beschreven, bijvoorbeeld:

- een centrale zenuwblokkade kan, vooral bij hypovolemie, een cardiovasculaire depressie veroorzaken. Daarom moet epidurale anesthesie voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met een beschadigde cardiovasculaire functie.
- Retrobulbaire injecties kunnen (zeer occasioneel) naar de subarachnoïdale schedelruimte lekken en een tijdelijke blindheid, een cardiovasculaire collaps, apnoe, convulsies, enz. veroorzaken.
- Retro- en peribulbaire injecties van lokale anesthetica houden een licht risico in op een persisterende dysfunctie van de oogspier. De primaire oorzaken zijn een trauma en/of lokaal toxische effecten op de spieren en/of de zenuwen. De ernst van dergelijke weefselreacties hangt af van de intensiteit van het trauma, de concentratie van het lokaal anestheticum en de blootstellingsduur van het weefsel aan het lokaal anestheticum. Daarom zal men, zoals bij alle lokale anesthetica, de laagst mogelijke concentratie en de lichtst mogelijke dosis gebruiken die nog doeltreffend zijn. De aanwezigheid van vasoconstrictoren kan de weefselreacties verergeren en zij zullen dan ook enkel gebruikt worden wanneer dit formeel geïndiceerd is.
- Injecties ter hoogte van het hoofd en de hals kunnen accidenteel in een arterie gebeuren en zo cerebrale symptomen veroorzaken, zelfs bij lage doses.
- Een paracervicaal blok kan bradycardie/tachycardie veroorzaken bij de foetus. Het nauwkeurig monitoren van de hartslag van de foetus is noodzakelijk.
- Er waren postmarketing meldingen van chondrolyse bij patiënten die postoperatief intra-articulaire continue infusie van lokale anesthetica kregen. De meeste meldingen van chondrolyse betroffen het schoudergewricht. Omdat er meerdere bijdragende factoren zijn en omwille van tegenstrijdigheden in de wetenschappelijke literatuur over het werkingsmechanisme, werd een oorzakelijk verband niet aangetoond. Intra-articulaire continue infusie is geen goedgekeurde indicatie voor CITANEST.

Een epidurale anesthesie kan tot hypotensie en bradycardie leiden. Dit risico kan beperkt worden, bijv. door een vasopressor te injecteren.. De hypotensie kan snel behandeld worden met intraveneuze toediening van een sympathomimeticum, welke zo nodig kan herhaald worden.

Citanest oplossing voor injectie met methylparahydroxybenzoaat (methylparaben) en propylparahydroxybenzoaat (propylparaben) als bewaarmiddelen, nl. deze in multidosis injectieflacons, mag niet gebruikt worden voor anesthesie via intrathecale, intracisternale, of intra- of retrobulbaire weg.

Citanest 1% en 2% bevatten methylparahydroxybenzoaat en propylparahydroxybenzoaat.

Kan allergische reacties uitlokken (wellicht vertraagd) en in uitzonderingsgevallen ademhalingsproblemen (bronchospasme).

Citanest 1% en 2%, 20 ml injectieflacon, bevat 54 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 2,7% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Citanest 1% en 2%, 50 ml injectieflacon, bevat 135 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 6,75% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Antiarrhythmica:

Prilocaïne dient met de nodige voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten behandeld met andere lokale anesthetica of geneesmiddelen waarvan de structuur verwant is aan die van de lokale anesthetica

van het amide-type bijvoorbeeld lidocaïne, tocaïnide en mexiletine aangezien de toxische effecten cumulatief kunnen zijn. Specifieke interactie-studies met prilocaïne en anti-aritmica van klasse III (bv. amiodarone) werden niet uitgevoerd, maar het wordt aangeraden om voorzichtig te zijn met deze combinatie (zie ook rubriek 4.4).

Bèta-blokkers:

Depressie van het ventrikel en daling van het bloeddebiet in de lever, derhalve dienen hoge dosissen prilocaïne (waarvan het metabolisme in de lever plaatsvindt) vermeden te worden.

Digitalispreparaten: gevaar voor bradycardie en stoornissen van de atrioventriculaire geleiding.

Cimetidine: vermindert het bloeddebiet in de lever en vertraagt dus het metabolisme van prilocaïne.

Er is een gevaar voor potentiëring van de cardiovasculaire effecten bij patiënten behandeld met deze substanties.

Hoge doses prilocaïne kunnen de methemoglobinespiegel verhogen, vooral bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen die methemoglobine veroorzaken (bv. sulfonamiden, antimalariamiddelen en bepaalde nitraatderivaten).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Bij gebruik voor obstetrische anesthesie in doses hoger dan 600 mg, kan zich klinisch zichtbare methemoglobinemie bij moeder en foetus ontwikkelen, veroorzaakt door prilocaïne metabolieten.

Neonatale methemoglobinemie is gemeld na paracervicale blokkade of pudendale blokkade in de obstetrische patiënt.

De bijwerkingen van lokale anesthetica op de foetus (bradycardie) lijken uitgebreider te zijn in geval van paracervicaal blok. Dergelijke effecten kunnen te wijten zijn aan het feit dat hoge concentraties anesthetica de foetus bereiken.

Een grote hoeveelheid gegevens met betrekking tot zwangere vrouwen (meer dan 1000 resultaten van blootstelling) toonde geen misvormende noch foeto-/neonatale toxiciteit aan. Prilocaïne kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt, indien klinisch noodzakelijk.

Borstvoeding

Er bestaat onvoldoende informatie over de uitscheiding of de aanwezigheid van prilocaïne in de moedermelk. Een risico voor de zuigeling kan niet uitgesloten worden.

Bijgevolg dient men te beslissen over het al dan niet stopzetten van de borstvoeding of over het al dan niet stopzetten/vermijden van de behandeling met prilocaïne, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Bij mannelijke en vrouwelijke ratten die prilocaïne kregen was er geen effect op de vruchtbaarheid. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid bij patiënten.

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

Naast het rechtstreeks anesthetisch effect, kunnen lokale anesthetica een zeer lichte invloed hebben op de mentale functie en op de coördinatie, zelfs in afwezigheid van duidelijke toxiciteit ter hoogte van het centraal zenuwstelsel. Zij kunnen tijdelijk de motoriek en de alertheid beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Algemeen

De aard van de bijwerkingen van CITANEST zijn vergelijkbaar met deze die gezien worden met andere lokale anesthetica van het amide-type. De bijwerkingen van het anestheticum zelf mogen niet verward worden met de fysiologische effecten van het zenuwblok (bijvoorbeeld: afname van bloeddruk, bradycardie) of met voorvallen die rechtstreeks (bv. zenuwtrauma) of onrechtstreeks (bv. epiduraal abces) door de naaldpunctie worden veroorzaakt.

Ze er vaak (≥ 1/10)	Bloedvataandoeningen: hypotensie*
	Maagdarmstelselaandoeningen: nausea*
Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Zenuwstelselaandoeningen: paresthesie, duizeligheid
	Maagdarmstelselaandoeningen: braken*
Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Hartaandoeningen: bradycardie
	Zenuwstelselaandoeningen: tekens en symptomen van toxiciteit ter hoogte van het centraal zenuwstelsel (convulsies, periorale paresthesie, gevoelloosheid van de tong, hyperacusis, tinnitus, visusstoornissen, dysartrie, bewustzijnsverlies, tremor (zie rubrieken 4.8.1 en 4.9)
	Bloedvataandoeningen: hypertensie
Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Hartaandoeningen: hartstilstand, hartritmestoornissen
	Immuunsysteemaandoeningen: allergische reacties, anafylactische reacties
	Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: respiratoire depressie
	Zenuwstelselaandoeningen: neuropathie, arachnoïditis, perifere zenuwbeschadiging
	Bloed- en lymfestelselaandoeningen: methemoglobinemie (zie rubriek 4.9) en cyanose
	Oogaandoeningen: diplopie

* Deze bijwerkingen doen zich vaker voor na een epidurale blok.

4.8.1 Acute systemische toxiciteit

Systemische toxische reacties hebben vooral betrekking op het centraal zenuwstelsel (CZS) en het cardiovasculaire systeem. Dergelijke reacties worden veroorzaakt door hoge bloedconcentraties van een lokaal anestheticum, die kunnen voorkomen ten gevolge van een (onopzettelijke) intravasculaire injectie, overdosis of uitzonderlijk snelle absorptie uit sterk doorbloede zones (zie rubriek 4.4). CZS reacties zijn vergelijkbaar voor alle lokale anesthetica van het amide-type, terwijl cardiovasculaire reacties meer afhankelijk zijn van het geneesmiddel, zowel kwantitatief als kwalitatief.

Toxiciteit ter hoogte van het centraal zenuwstelsel

De toxiciteit ter hoogte van het centraal zenuwstelsel is dikwijls een stapsgewijze respons gekenmerkt door symptomen en tekens van toenemende ernst. De eerste symptomen zijn de volgende: duizeligheid, peri-orale paresthesie, ongevoeligheid van de tong, tinnitus, hyperacusis en visuele stoornissen. Dysartrie, spiertrekkingen of bevingen zijn ernstiger en kunnen het optreden van veralgemeende convulsies voorafgaan.

Deze symptomen mogen niet verward worden met een neurotisch gedrag. Bewusteloosheid en convulsies van het type grand-mal kunnen hierna optreden en enkele seconden tot enkele minuten duren. Hypoxie en hypercapnie kunnen tijdens de convulsies snel optreden wegens de toegenomen spieractiviteit gepaard gaand met interferentie met de normale ademhaling en een ademstilstand. In ernstige gevallen kan apnoe optreden. Acidosis, hyperkaliëmie, hypocalciëmie en hypoxie vergroten en breiden de toxische effecten van de lokale anesthetica uit.

Herstel treedt op na herverdeling van de lokale anesthetica vanuit het centraal zenuwstelsel en van het daaropvolgend metabolisme en de excretie. Herstel kan snel optreden, tenzij hoge doses van het geneesmiddel werden geïnjecteerd.

Cardiovasculaire toxiciteit

Cardiovasculaire toxiciteit kan waargenomen worden in ernstige gevallen en wordt meestal voorafgegaan door tekens van toxiciteit ter hoogte van het centraal zenuwstelsel. Bij patiënten die zwaar

gesedeerd worden of die een algemeen anestheticum toegediend krijgen, kunnen prodromale symptomen ter hoogte van het CZS afwezig zijn. Bij hoge systemische concentraties van lokale anesthetica kunnen hypotensie, bradycardie, aritmie en zelfs hartstilstand optreden, maar in zeldzame gevallen kwam een hartstilstand voor zonder prodromale effecten ter hoogte van het CZS.

Bij kinderen kunnen vroege tekens van lokale anesthesische toxiciteit gemaskeerd worden wanneer de blok tijdens algemene anesthesie wordt gegeven.

4.8.2 Behandeling van de acute toxiciteit

De injectie van het lokaal anestheticum moet onmiddellijk worden stopgezet wanneer tekens optreden van acute systemische toxiciteit. Toxiciteitssymptomen ter hoogte van het CZS (convulsies, depressie van het CZS) moeten onmiddellijk behandeld worden met passende ondersteuning van de luchtwegen en toediening van anticonvulsiva.

In geval van circulatiestilstand moet onmiddellijk een cardiopulmonale reanimatie worden begonnen. Een optimale oxygenatie en beademing, een geassisteerde circulatie en een behandeling van de acidose zijn van vitaal belang.

In geval van een cardiovasculaire depressie (hypotensie, bradycardie) moet een passende behandeling met intraveneuze vloeistoffen, vasopressoren, chronotrope en/of inotrope geneesmiddelen worden overwogen. Aan kinderen dient een dosis gegeven te worden die overeenstemt met de leeftijd en het gewicht.

4.8.3 Methemoglobinemie

Als gevolg van een toediening van prilocaïne kan methemoglobinemie optreden.

Herhaalde toediening zelfs van betrekkelijk lage dosissen kan tot klinische verschijnselen van methemoglobinemie leiden (cyanose). Prilocaïne is dan ook niet aanbevolen voor technieken van continue regionale anesthesie.

De conversie van hemoglobine tot methemoglobine is het gevolg van een metaboolt van prilocaïne – het orthotoluidine, dit heeft een lange halveringstijd en een neiging tot accumulatie en wordt op zijn beurt omgezet naar 4- en 6-hydroxytoluidine. Methemoglobine is tot klinische belangrijke gehalten gestegen bij patiënten die hoge doses prilocaïne kregen. Cyanose treedt op als de concentratie van methemoglobine in het bloed 1-2 g/100 ml bereikt (6-12% van de normale concentratie van hemoglobine). Methemoglobine wordt zeer langzaam gereoxideerd tot hemoglobine, hoewel dit proces sterk versneld kan worden door intraveneuze injecties van methyleenblauw (zie rubriek 4.8.4).

De vermindering van de transportcapaciteit van zuurstof als gevolg van de toediening van prilocaïne is bij normale patiënten zeldzaam. Bijgevolg is de methemoglobinemie doorgaans niet-symptomatisch. In geval van ernstige anemie kan het proces evenwel tot een hypoxemie leiden. Het is belangrijk elke meer ernstige oorzaak van cyanose zoals hypoxemie en/of hartinsufficiëntie uit te sluiten.

Bij pasgeborenen en jonge kinderen is het gevaar voor methemoglobinemie ernstiger (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

NB: zelfs lage concentraties van methemoglobine kunnen interfereren met de aflezing van oximetrische tests en een vals lage zuurstofsaturatie aangeven.

4.8.4 Behandeling van methemoglobinemie

In geval van klinische tekens van methemoglobinemie, dan kan dit snel behandeld worden door een eenmalige intraveneuze injectie van 1% methyleenblauw a rato van 1 mg/kg lichaamsgewicht over een periode van 5 minuten. De cyanose verdwijnt binnen het kwartier.

Deze injectie mag niet herhaald worden aangezien methyleenblauw in hoge dosissen tot de oxidatie van hemoglobine leidt.

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
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 Brussel Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Accidentele intravasculaire injecties van lokale anesthetica kunnen onmiddellijk (binnen enkele seconden tot enkele minuten) systemische toxische reacties veroorzaken. In het geval van een overdosis is de systemische toxiciteit vaak vertraagd (15-60 minuten na de injectie), door de meer langzame toeneming van de bloedconcentraties van het lokaal anestheticum (zie rubrieken 4.8.1 en 4.8.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anesthetica van het amide-type, ATC-code: N01B B04; N01B B54

Prilocaïne (methyl-2alfa-propylamino-propionanilide) behoort tot de groep van de lokale anesthetica met amidebinding.

Citanest 1% en 2%

- Latentietijd: 10 tot 15 minuten;
- Werkingsduur: 90 tot 120 minuten, afhankelijk van de injectieplaats.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Prilocaïne heeft een pKa van 7,89 en een N-heptaan/pH 7,4 bufferpartitievoëfficiënt van 0,9. Prilocaïne heeft een octanol:water partitieverhouding van 25 bij een pH van 7,4 en is 40% proteïnegebonden (voornamelijk aan alfa-1-zuur glycoproteïne) in plasma.

De piekplasmaconcentratie na toediening van prilocaïne is afhankelijk van de dosis, de wijze van toediening, de vasculariteit van de injectieplaats en de gelijktijdige toediening van vasoconstrictoren. Er bestaat een lineaire relatie tussen de hoeveelheid toegediende prilocaïne en de daaruit voortvloeiende piekplasmaconcentratie bij een dosisbereik van 200 tot 600 mg.

De hoogste plasmaconcentraties zullen zich voordoen na intercostale zenuwblokkade, gevolgd, in dalende lijn voor wat betreft de concentratie, door injectie in de lumbale epidurale zone, grote zenuwblokkades zoals brachiale plexus en subcutaan weefsel.

De hogere concentraties na intercostale toediening kunnen verband houden met de meervoudige injecties die nodig zijn voor deze techniek, waarbij de oplossing aan een grotere vasculaire zone wordt blootgesteld, wat resulteert in een hogere graad van absorptie. Anderzijds zal de grote hoeveelheid vetweefsel in de lumbale epidurale zone gewoonlijk de vasculaire absorptie vertragen.

Prilocaïne heeft een gemiddelde totale plasmaklaring van 2,37 l/min, een schijnbaar distributievolume tussen 190 l en 260 l, en de terminale halfwaardetijd van prilocaïne bedraagt 1,6 u. Slechts een klein gedeelte van prilocaïne (minder dan 5%) wordt onveranderd via de urine uitgescheiden. In vitro en dierstudies hebben aangetoond dat prilocaïne via long- en nierweefsel wordt gemetaboliseerd.

In de lever wordt prilocaïne hoofdzakelijk gemetaboliseerd door amidehydrolyse naar o-toluïne en N-propylamine. o-toluïne wordt nadien gehydroxyleerd naar 2-amino-3-hydroxytolueen en 2-amino-5-hydroxytolueen, metabolieten waarvan men aanneemt dat ze verantwoordelijk zijn voor het optreden van methemoglobinemie.

Het is niet zeker in welke mate aandoeningen zoals ernstige levercirrose en congestief hartfalen de biodisponibiliteit van prilocaïne beïnvloeden.

Prilocaïne passeert gemakkelijk de placenta en een evenwicht inzake de ongebonden concentratie wordt snel bereikt. In de aanwezigheid van foetale acidose kan dit licht verhoogd zijn bij de foetus, te wijten aan ophouding van ionen. Er is geen informatie beschikbaar over de terminale halfwaardetijd van prilocaïne bij pasgeboren baby's.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dierstudies waren de tekens en symptomen van toxiciteit na toediening van hoge doses prilocaïne toe te schrijven aan de effecten op het centraal zenuwstelsel en het cardiovasculair systeem. Een lichte vorm van methemoglobinemie werd waargenomen bij een proef met ratten na herhaald doseren. Dit is ook af en toe gezien in de therapeutische situatie als gevolg van een overdosis of «off-label» gebruik van prilocaïne. Er werden geen geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen waargenomen in studies naar voortplantingstoxiciteit, noch laat prilocaïne mutageen potentieel in zowel *in-vitro* als *in-vivo* mutageniteitstesten zien.

Prilocaïne vertoonde geen genotoxisch potentieel in *in vitro* of *in vivo* uitgevoerde testen. Er werden geen kankerstudies uitgevoerd met prilocaïne omwille van de indicatie en duur van het therapeutisch gebruik van dit geneesmiddel.

Een metaboliet van prilocaïne, o-toluïne, toonde bewijs van mutagene activiteit. Carcinogeniciteitsstudies bij ratten en muizen en een studie bij hamsters toonden aan dat de o-toluïne tumoren veroorzaakt in verschillende organen. De klinische significantie van het carcinogeen potentieel dat werd waargenomen na chronische toediening van o-toluïne in vergelijking met het tijdelijk gebruik van prilocaïne voor plaatselijke anesthesie is onzeker. Frequentie injecties met hoge dosissen prilocaïne worden afgeraden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Methylparahydroxybenzoaat
Propylparahydroxybenzoaat
Natriumhydroxide/zoutzuur (voor aanpassing pH 5,0-7,0)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

De prilocaïne-solubiliteit is beperkt wanneer de pH hoger is dan 7,0. In geval van menging met alkaline-oplossingen (bijvoorbeeld carbonaten) kan een neerslag optreden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Zie ook rubriek 6.4.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

Bij gebruik werd een fysico-chemische stabiliteit aangetoond bij bewaring van het product gedurende 3 dagen bij kamertemperatuur, 20°C-23°C. Vanuit microbiologisch standpunt mag het product, eens geopend, bewaard worden zolang de fysico-chemische stabiliteit het toelaat, d.i. 3 dagen bij kamertemperatuur. Andere bewaartijden en omstandigheden tijdens het gebruik vallen onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacons van 20 ml of 50 ml

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Volgende maatregelen moeten genomen worden om een microbiële besmetting te voorkomen:

- een steriel en eenmalig injectiemiddel gebruiken;
- een steriele naald en spuit gebruiken voor iedere nieuwe uitvulling uit de injectieflacon;
- geen besmette vloeistof of besmet materiaal in de injectieflacon inbrengen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

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

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

Citanest 1%: BE052482
Citanest 2%: BE052507

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 november 1964
Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2023.

Datum van goedkeuring van de tekst: 07/2023