

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

**Citanest 10 / 20 mg/ml, oplossing voor injectie**  
prilocaïnehydrochloride

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Citanest 10 mg/ml, oplossing voor injectie  
Citanest 20 mg/ml, oplossing voor injectie

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Eén ml Citanest 10 mg/ml bevat 10 mg prilocaïnehydrochloride.  
Eén ml Citanest 20 mg/ml bevat 20 mg prilocaïnehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie.

**4. KLINISCHE GEGEVENS**

**4.1 Therapeutische indicaties**

Citanest oplossing voor injectie is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen in de leeftijd vanaf 6 maanden voor:

- infiltratie-anesthesie;
- intraveneuze regionale anesthesie;
- geleidingsanesthesie.

**4.2 Dosering en wijze van toediening**

Dosering

*Pediatrische patiënten*

*Volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder*

Tabel 1 geeft een handreiking voor de dosering van de algemeen toegepaste technieken bij een gemiddelde volwassene met een lichaamsgewicht van ca. 70 kg. De tabel geeft een gemiddeld doseringsbereik dat naar verwachting nodig is. Men dient standaard naslagwerken te raadplegen voor factoren die de specifieke technieken van blokkade beïnvloeden en voor vereisten van de individuele patiënt.

De ervaring van de arts en kennis van de fysieke toestand van de patiënt zijn belangrijk bij het berekenen van de vereiste dosering. Voor adequate anesthesie dient de laagst effectieve dosis toegepast te worden en overschrijdt de maximale dosis niet (zie ook rubriek 4.4). Individuele variaties in aanvang en duur van de anesthesie treden op.

**Tabel 1: Doseringaanbevelingen prilocaïne**

Type blokkade	Conc.	Dosis **		Inwerking-treding	Duur (u)
	mg/ml	ml	mg		
<b>Chirurgische anesthesie</b>					
<i>Regionaal IV (Bier's blokkade)</i>					
a. bovenste ledematen <sup>1)</sup>	5	40	200	10-15	*
b. onderste ledematen <sup>1)</sup>					
i. dijbeen tourniquet	5	60	300	10-15	*
ii. kuit tourniquet	5	40	200	10-15	*
Intra-articulaire blokkade <sup>2)</sup>	5	≤ 60	≤ 300	5-10	30-60 min na washout
	10	≤ 40	≤ 400	5-10	
<b>Veldblokkade (bijvoorbeeld kleine zenuwblokkades en infiltratie)</b>					
Infiltratie	5	≤ 100	≤ 500	1-2	1,5-2
	10	≤ 50	≤ 500	1-2	2-3
Vingerblokkade <sup>3)</sup>	10	1-5	10-50	2-5	1,5-2
Per intercostale zenuw <sup>4)</sup>	10	2-5	20-50	3-5	1-2
<b>Grote zenuwblokkade</b>					
Plexus Brachialis					
Axillair	10	40-50	400-500	15-30	1,5-2
Supraclaviculair, interscaleen en subclaviaan perivascuair	10	30-40	300-400	15-30	1,5-2
Sciatica	20	15-20	300-400	15-30	2-3
3 in 1 (femoraal, obturator en lateraal cutaan)	10	30-40	300-400	15-30	1,5-2
Opmerkingen:					
<sup>1)</sup> De tourniquet niet binnen 20 minuten na injectie losmaken					
<sup>2)</sup> Er zijn post-marketing meldingen van chondrolyse bij patiënten die post-operatief, continue intra-articulaire infusie van locale anestetica kregen. Citanest is niet goedgekeurd voor deze indicatie (Zie ook rubriek 4.4).					
<sup>3)</sup> Doseringen uitsluitend zonder adrenaline					
<sup>4)</sup> Het maximale aantal zenuwen dat tegelijkertijd geblokkeerd mag worden dient ≤ 10 te zijn					
≤ = tot aan					
* = Tot tourniquet loslaat					
** de maximale dosering is 500 mg					
N.B. De 5 mg/ml-oplossing kan bereid worden door verdunning van een 10 mg/ml-oplossing met hetzelfde volume iso-osmotische zoutoplossing.					

In het algemeen vereist chirurgische anesthesie het gebruik van hogere concentraties en doses. Als een minder diepe blokkade nodig is, is het gebruik van een lagere concentratie geïndiceerd. De mate van spreiding van de anesthesie wordt door de hoeveelheid geneesmiddel bepaald.

Onverwachte verhoogde opname in de circulatie kan optreden door accidentele intravasculaire injectie.

#### *Pediatrische patiënten van 6 maanden tot 12 jaar*

De dosering voor kinderen ouder dan 6 maanden moet op basis van het gewicht worden berekend tot een maximum van 5 mg/kg. Individuele variaties treden op. Een geleidelijke dosisvermindering is nodig bij kinderen met overgewicht en vochtretentie en dient gebaseerd te zijn op het ideale lichaamsgewicht. Men dient standaard naslagwerken te raadplegen voor factoren die de specifieke technieken van blokkade beïnvloeden en voor vereisten van de individuele patiënt.

Prilocaine mag niet worden gebruikt bij kinderen in de leeftijd onder de 6 maanden, omdat bij zuigelingen en neonaten onder de 6 maanden er een verhoogd risico is op methemoglobinemie. Er zijn geen klinische data bekend van prilocaïnebehandeling bij kinderen onder de 6 maanden (anders dan topische toediening).

### Wijze van toediening

#### *Preventie van accidentele intravasculaire injectie*

Uiterste zorg dient in acht genomen te worden ter voorkoming van een accidentele intravasculaire injectie. Voor en tijdens de toediening van de volledige dosis dient opnieuw geaspireerd te worden. De volledige dosis dient langzaam of met periodieke verhogingen met een snelheid van 100-200 mg/min geïnjecteerd te worden, onder voortdurende bewaking van de vitale functies en onder voortdurend mondeling contact met de patiënt. Een accidentele intravasculaire injectie is snel herkenbaar door toename van de hartfrequentie. Indien lichte toxische verschijnselen optreden, dient de toediening onmiddellijk te worden gestaakt.

Het verdient de voorkeur de oplossing voor het injecteren op lichaamstemperatuur te brengen, daar het injecteren van koude oplossingen op zich pijnlijk is.

Citanest, oplossing voor injectie bevat de conserveermiddelen methylparahydroxybenzoesaat en propylparahydroxybenzoesaat, dat wil zeggen dat de multidose-flacons niet voor anesthesie via de intrathecale, intracisternale, epidurale, intrabulbaire of retrobulbaire weg gebruikt mogen worden.

#### *Pediatrische patiënten van 6 maanden tot 12 jaar*

Voor het gebruik van prilocaïne bij de moeder tijdens de bevalling, zie rubriek 4.4.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor methyl- en/of propyl-parahydroxybenzoesaat (methyl-/propylparabeen) of de metabooliet para-aminobenzoëzuur (PABA). Prilocaïneformuleringen die parabenen bevatten, moeten niet worden gebruikt bij patiënten die overgevoelig zijn voor lokale anesthetica van het estertype of voor de metabooliet PABA.
- Overgevoeligheid voor lokale anesthetica van het amidetype, zoals lidocaïne, mepivacaïne en bupivacaïne.
- Kinderen jonger dan 6 maanden, vanwege de verminderde leverrijping is er risico op methemoglobinemie.
- Congenitale of idiopathische methemoglobinemie.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Toediening van regionale anesthesie dient te geschieden in een voldoende uitgeruste en bemande ruimte. Medicatie en andere benodigdheden voor bewaking en reanimatie dienen onder handbereik te zijn. Bij het zetten van een uitgebreid blok, of bij het toepassen van hoge doses, dient alvorens het lokaal anestheticum toe te passen een intraveneuze lijn te worden ingebracht.

Uitvoerende artsen dienen vertrouwd te zijn met de te gebruiken technieken en dienen op de hoogte te zijn van de diagnostiek en behandeling van systemische toxiciteit en andere complicaties die zich bij het gebruik van lokaal anesthetica kunnen voordoen (zie rubriek 4.9).

Een epidurale anesthesie kan tot hypotensie en bradycardie leiden. Hypotensie moet onmiddellijk behandeld worden met intraveneuze toediening van een sympathicomimeticum, welke zo nodig herhaald kan worden.

Wanneer langdurige blokkade nodig is, bijvoorbeeld door herhaaldelijk doseren, dient men bedacht te zijn op het risico dat toxische plasmaspiegels bereikt worden of dat lokale beschadiging van de zenuw optreedt.

Om het risico op gevaarlijke bijwerkingen zoveel mogelijk te verminderen is speciale aandacht geboden bij de volgende groepen patiënten:

- Ouderen en patiënten in een slechte algehele conditie. Acidose of hypoxie bij de patiënt verhogen het risico op en de ernst van toxische reacties van het centraal zenuwstelsel of het hart vaatstelsel (zie rubriek 4.8).
- Patiënten met een partieel of totaal AV-blok, aangezien lokaal anesthetica een vertragend effect op de geleiding kunnen hebben.
- Patiënten met ernstige lever- en/of nierinsufficiëntie.
- Patiënten met bloedarmoede of cardiale insufficiëntie, waarbij het risico bestaat op het ontwikkelen van methemoglobinemie (zie rubriek 4.8 en 4.9).
- Patiënten die met klasse III anti-arritmica (bijvoorbeeld amiodaron) behandeld worden dienen onder streng toezicht te worden gehouden en ECG-bewaking moet overwogen worden, omdat additieve effecten op het hart kunnen optreden (zie rubriek 4.5).
- Patiënten met acute porfyrie. Citanest is mogelijk porfyriogeen en dient alleen aan patiënten te worden voorgeschreven met acute porfyrie wanneer er geen veiliger alternatief voorhanden is. Geschikte voorzorgsmaatregelen dienen in acht te worden genomen bij kwetsbare patiënten.
- Continue intra-articulaire infusie met prilocaïne wordt afgeraden. Er zijn meldingen van chondrolyse bij patiënten die post-operatief een continue intra-articulair infuus met diverse lokale anesthetica van het amide-type kregen. De meerderheid van de gerapporteerde gevallen van chondrolyse had betrekking op het schoudergewricht. Hoewel de causaliteit van deze gevallen van chondrolyse onduidelijk was en er geen gevallen zijn gerapporteerd specifiek na infusie met prilocaïne, wordt continue infusie in gewrichten afgeraden.

NB. Prilocaïne wordt niet aanbevolen bij de obstetrische patiënt met een paracervicaal blok of pudendaal blok, vanwege het risico op methemoglobinemie bij de neonat (zie de rubrieken 4.2, 4.8 en 4.9).

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

#### *Retro- en peribulbaire anesthesie*

- Bij retrobulbaire injectie kan het in zeldzame gevallen voorkomen dat het lokaal anestheticum naar de subarachnoïdale ruimte lekt, waardoor reeds bij lage doseringen lokaal anesthetica toxische reacties kunnen optreden, met name tijdelijke blindheid, cardiovasculaire collaps, apneu, convulsies enz.
- Retro- en peribulbaire toediening van lokaal anesthetica draagt een laag risico op persisterende dysfunctie van de oogspier met zich mee. De primaire oorzaken hiervan zijn beschadiging en/of lokaal toxische effecten op spieren en/of zenuwen.

De ernst van dergelijke weefselreacties is gerelateerd aan de mate van beschadiging, de concentratie van het lokaal anestheticum en de duur van de blootstelling aan het lokaal anestheticum. Daarom dienen, zoals dat ook geldt voor andere lokaal anesthetica, de laagst effectieve concentratie en dosis van het lokaal anestheticum te worden toegepast. Toepassing van vasoconstrictors kunnen weefselreacties verergeren en dienen daarom slechts op indicatie te worden gebruikt.

#### *Obstetrie*

- Met name injecties in het hoofd-halsgebied kunnen ongewild intravasculair komen, waardoor systemische toxiciteit kan optreden.
- Prilocaïne wordt niet aanbevolen bij de obstetrische patiënt met een paracervicaal blok of pudendaal blok, vanwege het risico op methemoglobinemie bij de neonat. Een paracervicaal blok kan bradycardie/tachycardie veroorzaken bij de foetus. Het nauwkeurig monitoren van de hartslag van de foetus is noodzakelijk.

Een paracervicaal blok heeft meer weerslag op de foetus dan andere in de obstetrie gebruikte blokkades. De foetale hartactie dient bij paracervicale anesthesie te worden bewaakt, aangezien foetale bradycardie regelmatig is waargenomen en vergezeld kan gaan van foetale acidose en hypoxie. De potentiële ongewenste effecten van een paracervicaal blok dienen te worden afgezet tegen de voordelen. De toevoeging van

adrenaline bij obstetrische patiënten kan mogelijk de uterine bloed-flow en contractiliteit verminderen, voornamelijk na een accidentele injectie in de bloedvaten van de moeder.

De hoogst aanbevolen dosis - 500 mg prilocaïnehydrochloride - mag niet overschreden worden in verband met de kans op methemoglobinemie. Vooral bij patiënten met een ernstige anemie of decompensatio cordis dient men zich bewust te zijn van het risico van optreden van methemoglobinemie bij gebruik van hoge doseringen prilocaïne (zie rubriek 4.8).

In zeldzame gevallen is hartstilstand beschreven zonder voorafgaande symptomen van het centraal zenuwstelsel. Deze hartstilstand was waarschijnlijk een symptoom van overdosering door ongewilde intravasculaire injectie (zie rubriek 4.9).

Men dient rekening te houden met mogelijke kruisovergevoeligheid met andere lokaal anesthetica van het amidetype.

Het gebruik van lokaal anesthetica in ontstoken gebied dient vermeden te worden.

Citanest, oplossing voor injectie bevat de conserveermiddelen methylparahydroxybenzoaat (methylparabeen) en propylparahydroxybenzoaat (popylparabeen), dat wil zeggen dat de multidose-flacons niet voor anesthesie via de intrathecale, intracisternale, epidurale, intrabulbaire of retrobulbaire weg gebruikt mogen worden.

#### Pediatrische patiënten

Prilocaïne is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen in de leeftijd jonger dan 6 maanden.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Prilocaïne dient met terughoudendheid te worden toegepast bij patiënten die tevens andere lokaal anesthetica gebruiken of die behandeld worden met middelen met een vergelijkbare chemische structuur als lokaal anesthetica van het amide-type, zoals bepaalde anti-aritmica als lidocaïne, mexiletine en tocaïnide, aangezien de systemische, toxische effecten additief zijn (gevaar voor overdosering).

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de interactie tussen prilocaïne en klasse III anti-aritmica (bijvoorbeeld amiodaron), maar voorzichtigheid is geboden (zie ook rubriek 4.4).

Een hoge dosis prilocaïne kan de methemoglobinespiegel verhogen, vooral bij patiënten die met geneesmiddelen worden behandeld die eveneens methemoglobinevorming veroorzaken, zoals sulfonamiden, middelen tegen malaria en bepaalde stikstofverbindingen.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Prilocaïne passeert de placenta. Bij gebruik van hoge doseringen (> 600 mg) kan foetale methemoglobinemie optreden, met name na paracervicale blokkade of pudendale blokkade. Mogelijk andere effecten zijn foetale bradycardie, acidose en demping van het centraal zenuwstelsel. Prilocaïne kan in lage dosering tijdens de zwangerschap gebruikt worden.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of prilocaïne en/of de metabolieten van prilocaïne in de moedermelk worden uitgescheiden. Met het oog op mogelijke methemoglobinemie dient het gebruik van prilocaïne bij zogende moeders vermeden te worden.

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

Naast het direct lokaal anesthesische effect, kunnen lokaal anesthetica een zeer gering effect op de mentale functies en het coördinatievermogen uitoefenen - ook zonder dat duidelijke verschijnselen van toxiciteit van het centrale zenuwstelsel aanwezig zijn - waardoor tijdelijk de motoriek en de alertheid kunnen worden beïnvloed. Per geval dient de arts de mogelijke beïnvloeding bij de patiënt te beoordelen en de patiënt hierin te adviseren

#### 4.8 Bijwerkingen

Het bijwerkingenprofiel van Citanest is vergelijkbaar met dat van andere lokaal anesthetica van het amidetype. Bijwerkingen veroorzaakt door het geneesmiddel per se zijn moeilijk te onderscheiden van de fysiologische effecten van de zenuwblokkade (onder andere verlaging van de bloeddruk, bradycardie), of van de directe (zenuwtrauma) of indirecte (epidurale abces) oorzaken van de naaldprik.

De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) en Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), Onbekend (op basis van de bekende gegevens kan de frequentie niet worden vastgesteld).

##### *Immuunsysteemaandoeningen*

Zelden: allergische reacties; anafylactische reacties (shock en astma aanvallen).

##### *Zenuwstelselaandoeningen*

Vaak: paresthesie; duizeligheid.

Soms: signalen en symptomen van toxiciteit van het centraal zenuwstelsel (convulsies, circumorale paresthesie, gevoelloosheid van de tong, hyperacusis, visuele stoornissen, tremor, tinnitus, dysartrie, bewusteloosheid) (zie ook rubriek 4.9).

Zelden: neuropathie, perifere zenuwbeschadiging (neurologische reacties als gevolg van regionale anesthesie: persisterende anesthesie, parese of plegie van de onderste extremiteiten en verlies van sfinctercontrole); arachnoïditis.

##### *Bloed- en lymfestelselaandoeningen*

Zelden: methemoglobinemie (zie rubriek 4.9), cyanose.

##### *Oogaandoeningen*

Zelden: diplopie.

##### *Hartaandoeningen*

Soms: bradycardie.

Zelden: hartstilstand; hartaritmieën.

##### *Bloedvataandoeningen*

Zeer vaak: hypotensie.

Soms: hypertensie.

##### *Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinumaandoeningen*

Zelden: ademhalingsdepressie.

##### *Maagdarmstelselaandoeningen*

Zeer vaak: misselijkheid.

Vaak: braken.

#### 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

Onbedoelde intravasculaire injecties van lokaal anaesthetica kunnen directe (binnen seconden tot enkele minuten) systemische toxische reacties veroorzaken. In het geval van een overdosering treedt systemische toxiciteit later op als gevolg van de langzamere toename van de bloedconcentratie van het lokaal anestheticum (zie verder).

Overdosering kan zich uiten als een voorbijgaande prikkeling van het centrale zenuwstelsel met als vroege symptomen: gapen, rusteloosheid, duizeligheid, misselijkheid, braken, ataxie, circumorale paresthesie, gevoelloosheid van de tong, licht gevoel in het hoofd, hyperacusis, tinnitus en visusstoornissen. Dysartrie, spiertrekkingen en tremoren zijn ernstiger en gaan vooraf aan gegeneraliseerde convulsies. Deze verschijnselen moeten niet verward worden met neurotisch gedrag. Bewusteloosheid en grand mal convulsies kan het gevolg zijn en een paar seconden tot enkele minuten duren. Bij matige intoxicatie kunnen tevens spiertrekkingen en convulsies ontstaan als gevolg van hypoxie en hypercarbie. Dit kan worden gevolgd door bewustzijnsdaling, ademhalingsdepressie (apneu) en coma. Door acidotische hyperkaliëmie, hypocalciëmie en hypoxie worden de toxische effecten van lokaal anaesthetica verhoogd en uitgebreid. Herstel treedt op door herverdeling van het lokaal anestheticum vanuit het centrale zenuwstelsel en daaropvolgende metabolisme en uitscheiding. Herstel treedt snel op tenzij grote hoeveelheden van het geneesmiddel zijn geïnjecteerd. Toxiciteit van hart en bloedvaten kan bij een zeer ernstige intoxicatie als gevolg van verminderde contractiliteit van het myocard en vertraagde prikkelgeleiding, hypotensie en cardiovasculaire collaps verwacht worden, gevolgd door bradycardie en hartstilstand. In de meeste gevallen wordt hartstilstand voorafgegaan door prodromale effecten op het centraal zenuwstelsel. Bij kinderen kunnen deze verschijnselen gemaskeerd worden aangezien de blokkade tijdens algehele anesthesie wordt gegeven.

### Behandeling

De behandeling zal symptomatisch zijn. In geval van overdosering dient de toediening onmiddellijk gestaakt te worden. Convulsies kunnen met diazepam worden behandeld. Snelle toediening van zuurstof en ondersteuning van de ademhaling door beademing is van het grootste belang. Acidose moet worden gecompenseerd. Hypotensie kan worden behandeld door toediening van vocht en dopamine. Bij asystolie adrenaline toedienen en zonodig een pacemaker inbrengen.

### Methemoglobinemie

Bij overdosering met prilocaïne kan tevens methemoglobinemie optreden. De eerste klinische symptomen hiervan zijn cyanose van de nagels en van de lippen.

Bij neonaten en kleine kinderen bestaat een verhoogde kans op het ontstaan van methemoglobinemie (zie rubriek 4.4).

### Behandeling van methemoglobinemie

In eerste instantie behandelen met zuurstoftoediening. Verhoogde methemoglobineconcentraties kunnen binnen 15 minuten worden genormaliseerd met methyleenblauw i.v. in een dosering van 1-2 mg/kg lichaamsgewicht. Toediening van deze dosis dient niet herhaald te worden aangezien methyleenblauw in hogere concentraties zich gedraagt als een hemoglobineoxidator.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: lokaal anestheticum – amides, ATC-code: N01BB04; N01BB54

### Werkingsmechanisme



Prilocaine is een kortwerkend lokaal anestheticum van het amidetype met een snel intredende werking en een hoge mate van anesthesische werkzaamheid. De werkzaamheid is vergelijkbaar met lidocaine wat betreft snel intredende werking en middellange werkingsduur. De werking berust op een verminderde permeabiliteit voor natriumionen van de membraan van de zenuwcel. Als gevolg hiervan wordt de depolarisatiesnelheid verlaagd en de excitatiedrempel verhoogd, met als resultaat een reversibele plaatselijke gevoelloosheid.

#### Farmacodynamische effecten

Ten opzichte van lidocaine veroorzaakt prilocaine minder vaatverwijding en is daarmee minder acuut toxisch. Het is bestemd voor de toepassing in geval grotere hoeveelheden van een anestheticum moeten worden gebruikt.

Prilocaine verschilt ten opzichte van andere lokale anesthetica vanwege de neiging tot het veroorzaken van methemoglobinemie, waardoor het niet geschikt wordt geacht voor continue toediening.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Aanvang en duur van de lokaal anesthesische werking zijn afhankelijk van plaats van toediening, dosering en het al dan niet aanwezig zijn van een vasoconstrictor. Toevoeging van een vasoconstrictor als adrenaline aan prilocaine vertraagt de absorptie van de injectieplaats, waardoor de duur van de anesthesie wordt verlengd. De werking van Citanest treedt in binnen 5-20 minuten na toediening. De werkingsduur bedraagt ca. 1,5-4,5 uur (infiltratie-anesthesie), 1-2 uur (intraveneuze regionale anesthesie), 1,5-4 uur (geleidingsanesthesie - kleine zenuwblokkade) of 3-5 uur (geleidingsanesthesie - grote zenuwblokkade).

### Distributie

Prilocaine wordt voor 40% gebonden aan eiwit in plasma, met name aan alpha-1-zuur glycoproteïne.

### Biotransformatie

In de lever wordt prilocaine gemetaboliseerd door amide hydrolyse tot o-toluidine en N-propylamine. Vervolgens wordt o-toluidine gehydroxyleerd tot 2-amino-3-hydroxytoluene en 2-amino-5-hydroxytoluene. Verondersteld wordt dat deze metaboliëten verantwoordelijk zijn voor het optreden van methemoglobinemie.

### Eliminatie

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd na intraveneuze toediening van 250 mg prilocaine is ongeveer 1,5 uur.

Lever- of nierinsufficiëntie kunnen de eliminatie van prilocaine beïnvloeden en leiden tot accumulatie van prilocaine en/of van metaboliëten van prilocaine.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In dierproeven is gebleken dat de symptomen en signalen van toxiciteit, die werden waargenomen na toediening van hoge doses prilocaine, het resultaat zijn van de effecten op het zenuwstelsel en het cardiovasculaire systeem. Een lichte vorm van methemoglobinemie werd waargenomen bij een proef met ratten na herhaald doseren. Er zijn geen bijwerkingen gevonden in reproductiestudies, noch laat prilocaine mutageen potentieel in zowel in-vitro als in-vivo mutageniteitstesten zien.

Er zijn geen carcinogeniteitsstudies met prilocaine uitgevoerd, vanwege het toepassingsgebied en de duur van de therapeutische behandeling.

Een metaboliëte van prilocaine, o-toluidine, toonde een zwak bewijs voor activiteit in een aantal genotoxiciteitstesten. In lange termijn carcinogeniteitsstudies bij muizen en ratten met zeer hoge doses o-toluidine, werd een hoge frequentie van sarcomen waargenomen evenals carcinomen van het urothelium in het nierbekken en de blaas bij ratten, en bij muizen in de lever. Hierbij wordt opgemerkt dat dit testmodel erg gevoelig is. Bij normaal klinisch gebruik van Citanest worden deze resultaten niet relevant geacht omdat het hier gaat om kortdurend gebruik.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride (voor isotonie);  
Natriumhydroxide (E524) en zoutzuur (E507) (voor het instellen van de pH tot 5,0 – 7,0);  
Methylparahydroxybenzoaat (E218, conserveermiddel);  
Propylparahydroxybenzoaat (E216, conserveermiddel);  
Water voor injectie.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

De oplosbaarheid van prilocaïne bij pH > 7 is beperkt. Hier dient rekening mee te worden gehouden wanneer alkalische oplossingen, zoals carbonaten, worden toegevoegd, aangezien dan precipitatie kan optreden.

De geneesmiddelen mogen niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

Het geopende product is fysisch-chemisch stabiel gedurende 3 dagen bij kamertemperatuur (20-23°C). Vanuit microbiologisch oogpunt kan het product eenmaal geopend gedurende maximaal 3 dagen bij kamertemperatuur (20-23°C) worden bewaard. Andere bewaartermijnen en condities zijn ter verantwoording van de gebruiker/toediener.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Citanest bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.  
De uiterste gebruiksdatum staat op alle verpakkingen vermeld.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking <en speciale benodigdheden voor gebruik, toediening of implantatie>**

Citanest 10 mg/ml en 20 mg/ml: kleurloze glazen flacons à 20 ml en 50 ml met grijze bromobutyl rubber stopper.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>**

Het risico op microbiële contaminatie is bij de multidose-flacons groter dan bij de flacons voor eenmalig gebruik. Deze dienen dan ook bij voorkeur te worden gebruikt. Bij gebruik van een multidose-flacon dienen geschikte voorzorgen te worden genomen om contaminatie te voorkomen, zoals:

- het gebruik van steriele injectiematerialen voor eenmalig gebruik;
- het gebruik van een steriele naald en injectiespuit telkens wanneer de flacon wordt aangeprikt;
- het voorkomen van contact van de inhoud van de flacon met gecontamineerd materiaal of vloeistof.

Hersterilisatie van Citanest wordt niet aanbevolen.

De oplossingen mogen niet langdurig in contact komen met metalen bijvoorbeeld van naalden of met delen van spuiten, omdat metaalionen in de oplossing aanleiding kunnen geven tot zwelling op de injectieplaats.

**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 is in het register ingeschreven onder:  
RVG 07820: Citanest 10 mg/ml, oplossing voor injectie  
RVG 07821: Citanest 20 mg/ml, oplossing voor injectie

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 december 1996  
Datum van de verlenging van de vergunning: 30 januari 2014

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 10 November 2017