

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Citanest 5 mg/ml injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller:

Prilokainhydroklorid 5 mg.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Natrium 3.1 mg/ml

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Intravenös regional anestesi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Citanest ska endast användas av läkare med erfarenhet av regionalanestesi eller under dennes övervakning. Lägsta möjliga dos för adekvat anestesi ska eftersträvas.

Intravenös regional anestesi:

Arm: 20-40 ml (100-200 mg prilokainhydroklorid)

Ben: 60-80 ml (300-400 mg prilokainhydroklorid)

Högsta rekommenderade doser: 80 ml (400 mg prilokainhydroklorid). Dessa doser skall reduceras till barn och patienter med nedsatt allmäntillstånd.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet, lokalanestetika av amidtyp eller mot något hjälpämne.

Methemoglobinemi.

4.4 Varningar och försiktighet

Regional- eller lokalanestetiska ingrepp, förutom de av mest trivial karaktär ska alltid utföras i närhet till återupplivningsutrustning. Inför stora blockader bör en intravenös kanyl sättas innan det lokalanestetiska läkemedlet injiceras.

Som alla lokalanestetiska medel kan prilokain orsaka akuta centralnervösa och kardiovaskulära toxiska effekter vid användning som leder till höga koncentrationer i blodet. Detta gäller speciellt efter oavsiktlig intravaskulär administrering.

Försiktighet bör iakttas hos patienter med AV-block II eller III eftersom lokalanestetika kan sänka myokardiets överledningsförmåga. Hos patienter med svår anemi eller hjärtsvikt bör risken för

methemoglobinemi beaktas. Även äldre och patienter med allvarlig leversjukdom, kraftigt sänkt njurfunktion eller med generellt nedsatt allmäntillstånd kräver speciell uppmärksamhet.

Patienter som behandlas med antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron) bör stå under noggrann övervakning och EKG-monitorering övervägas eftersom hjärteffekterna av prilokain och klass III antiarytmika kan vara additiva.

Nyfödda och spädbarn löper en ökad risk att utveckla methemoglobinemi. Prilokain bör därför ej ges till barn under 6 månader eller vid paracervikalblockad eller pudendusblockad.

Citanest injektionsvätska är sannolikt porfyrogen och bör endast förskrivas vid starka eller akuta indikationer till patienter med akut porfyri. Lämpliga försiktighetsåtgärder bör iaktas för alla patienter med porfyri.

Efter att produkten börjat marknadsföras har rapporter om kondrolys hos patienter som fått kontinuerlig infusion av lokalanestetika intraartikulärt rapporterats. Majoriteten av de rapporterade fallen med kondrolys har involverat skulderleden. På grund av ett flertal bidragande orsaker och motsägelsefulla vetenskapliga data gällande verkningsmekanismen, så har orsakssambandet inte fastställts. Kontinuerlig intraartikulär infusion är inte en godkänd indikation för Citanest.

Detta läkemedel innehåller 3,1 mg natrium per ml, motsvarande 0,2% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).”

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Prilokain ska användas med försiktighet tillsammans med andra lokalanestetika eller läkemedel som är strukturellt lika lokalanestetika, dvs klass IB antiarytmika, då de toxiska effekterna är additiva.

Specifika interaktionsstudier med lokalanestetika och antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron) har inte utförts men försiktighet rekommenderas. (Se även 4.4 Varningar och försiktighet).

Då prilokain kan ge upphov till methemoglobinemi finns risk att denna biverkan potentieras av läkemedel som kan orsaka methemoglobinbildning, t ex sulfonamider och antimalaria-medel.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet: Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med prilokain saknas.

Prilokain passerar placenta. Det är rimligt att förmoda att prilokain har använts av ett stort antal gravida kvinnor och kvinnor i fertil ålder. Det finns inga hållpunkter för att prilokain kan orsaka störningar i reproduktionsprocessen såsom ökad missbildningsfrekvens eller direkt eller indirekt fosterpåverkan. Riskerna för människa är dock inte fullständigt utredda.

Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet, embryo/fosterutveckling, förlossning och utveckling efter födseln.

Vid tillfälligt bruk under graviditet och vid förlossning bedöms nyttan uppväga eventuella risker. Vid obstetrisk användning, såsom paracervikalblockad eller pudendusblockad, kan höga doser prilokain (>600 mg) ge methemoglobinemi hos både moder och foster. Se även 5.2 Farmakokinetiska uppgifter.

Amning: Prilokain utsöndras i bröstmjolk i små mängder. Påverkan på barnet är osannolik vid behandling med rekommenderade doser. Amning kan därför fortsätta vid behandling med Citanest.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Prilokain kan eventuellt ha en svag, övergående effekt på rörelseförmåga och koordination.

4.8 Biverkningar

Biverkningar som orsakas av själva läkemedlet kan vara svåra att skilja från de fysiologiska effekterna av nervblockaden (t.ex. blodtryckssänkning, bradykardi), fall direkt orsakade av nålsticket (t.ex. nervskada) eller indirekt orsakade av nålsticket (t.ex. abscess).

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	<i>Magtarmkanalen:</i> Illamående. <i>Blodkär:</i> Hypotension.
Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	<i>Blodkär:</i> Hypertension. <i>Hjärtat:</i> Bradykardi. <i>Centrala och perifera nervsystemet:</i> Parestesi, yrsel. <i>Magtarmkanalen:</i> Kräkningar.
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i> Symtom på CNS-toxicitet. (konvulsioner, cirkumoral parestesi, domningskänsla i tungan, hyperakusi, synstörningar, medvetandeförlust, tremor, berusningskänsla, tinnitus, dysartri).
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	<i>Allmänna: symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i> Allergiska reaktioner, i allvarligaste fall anafylaktisk chock. <i>Centrala och perifera nervsystemet:</i> Neuropati, perifera nervskador, araknoidit. <i>Ögon:</i> Dubbelseende. <i>Hjärtat:</i> Hjärtstillestånd, hjärtarytmier <i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:</i> Andningsdepression

Methemoglobinbildning kan förekomma efter höga doser av prilokain samt vid upprepad dosering av relativt små doser. Citanest rekommenderas därför ej vid kontinuerlig regionalanestesi. En dos på 600 mg prilokainhydroklorid kan ge en stegring i methemoglobin från cirka 1% (fysiologiskt normalvärde) till cirka 4-6%, vilket oftast är symtomfritt. Stegningen åtföljs inte av hemolys. Till patienter med exempelvis grav anemi eller uttalad hjärtinsufficiens bör denna methemoglobinemi tas med i bedömningen då det gäller val av lokalanestetikum vid hög dosering. Methemoglobinemi kan förhindras med metyltjonin, 1 mg per kg kroppsvikt intravenöst. Om en höjning av methemoglobinvärdet redan uppstått, kan detta reduceras till normalvärdet efter 15 minuter med metyltjonin i samma dosering. Hos nyfödda och spädbarn finns en ökad risk för utvecklande av methemoglobinemi. Prilokain rekommenderas därför inte vid paracervikalblockad eller pudendusblockad eller till barn under 6 månaders ålder.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet:

Enligt fallrapport gav 8 mg (infiltration) till ett spädbarn symtomgivande methemoglobinemi och 36 mg (infiltration) till ett 6 veckor gammalt barn (4,8 kg) en mycket allvarlig intoxikation med uttalad methemoglobinemi. Toxisk dos för vuxen anges till 13 mg/kg.

Symtom:

Systemtoxiska reaktioner innefattar det centrala nervsystemet och det kardiovaskulära systemet. Sådana reaktioner orsakas av en hög koncentration av lokalanestetika i blodet, vilket kan uppkomma på grund av ofrivillig intravaskulär injektion, överdosering eller ovanligt snabb absorption från rikt vaskulariserade vävnader (se även 4.4 Varningar och försiktighet). CNS-symtom är liknande för alla lokalanestetika av amidtyp, medan symtom från hjärtat skiljer sig mer åt mellan olika läkemedel, både kvantitativt och kvalitativt.

Ofrivilliga intravaskulära injektioner av lokalanestetika kan orsaka omedelbara systemtoxiska reaktioner (inom sekunder till ett par minuter). Vid överdosering inträffar systemtoxicitet senare (15-60 minuter efter injektion) beroende på en långsammare ökning av koncentrationen av lokalanestetika i blodet.

CNS-toxicitet uppträder gradvis med symtom och reaktioner av stigande allvarlighetsgrad. De första symtomen är vanligtvis berusningskänsla, cirkumoral parestesi, känselbortfall i tungan, hyperakusi, tinnitus och synstörningar. Svårighet att artikulera, muskelryckningar eller tremor är allvarligare och föregår generaliserade kramper. Dessa tecken ska inte tolkas som ett neurotiskt beteende. Medvetlöshet och grand mal kramper kan följa på detta och kvarstå från några sekunder till flera minuter. Syrebrist och hyperkapni uppstår snabbt under kramperna beroende på en ökad muskelaktivitet och otillräcklig ventilation. I allvarliga fall kan andningsstillestånd inträffa. Acidosis förstärker de toxiska effekterna av lokalanestetika.

Återhämtningen är beroende av lokalanestetikans metabolism och distribution bort från centrala nervsystemet. Detta går snabbt såvida inte mycket stora mängder läkemedel injicerats.

Kardiovaskulära effekter innebär i allmänhet en allvarligare situation och föregås vanligen av tecken på CNS-toxicitet, såvida patienten inte fått en generell anestesi eller är starkt sederad med läkemedel som bensodiazepiner eller barbiturater. Blodtrycksfall, bradykardi, arytmier och även hjärtstillestånd kan inträffa som en följd av höga systemiska koncentrationer av lokalanestetika. Hos barn kan tidiga förgiftningstecken av lokalanestetika vara svåra att upptäcka när blockaden ges under narkos.

Methemoglobinemi.

Behandling:

Om tecken på akut systemisk toxicitet uppträder ska administreringen av lokalanestetika omedelbart avbrytas. Behandling måste ges för att upprätthålla god ventilation, syretillförsel och cirkulation. Syrgas ges alltid och vid behov kontrollerad ventilation. Vid kramper diazepam. Långvariga kramper äventyrar patientens andning och syrsättning. Vid bradykardi ges atropin. Vid cirkulationssvikt vätska i.v., dobutamin och eventuellt noradrenalin.

I händelse av cirkulationsstillestånd ska hjärtlungräddning utföras omedelbart. Viktigt är att upprätthålla god syretillförsel, andning och cirkulation samt att behandla acidosis.

Vid methemoglobinemi metyltionin i.v.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lokalanestetika
ATC-kod: N01BB04

Citanest innehåller prilokain, som är ett lokalanestetikum av amidtyp. Prilokain blockerar impulsledningen i nerverna reversibelt genom att hämma transporten av joner genom nervmembranet.

Prilokain har snabbt insättande effekt, hög anestesifrekvens och låg toxicitet. Toxiciteten är lägre än hos lidokain och mepivakain, och Citanest är därför speciellt lämpligt då höga doser behöver ges. Härvid måste dock denna fördel vägas mot den risk för methemoglobinemi, som kan finnas med prilokain i höga doser.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

pKa för prilokain är 7,9 och fördelningskoefficienten 0,9 (N-heptanbuffert, pH 7,4). Den maximala plasmakoncentrationen är beroende av dos, administreringsväg, genomblödningen vid injektionsstället samt av samtidig administrering av vasokontraherande ämnen. Linjär kinetik ses mellan given dos och maximal plasmakoncentration i intervallet 200-600 mg.

De högsta plasmakoncentrationerna ses efter interkostalblockad, vilket kan bero på att flera injektioner ges över en större yta och därmed medger en snabbare absorptions hastighet. Prilokain distribueras snabbt ut i vävnader och har en distributionsvolym på 190-260 liter. Plasmaproteinbindningen är 40-55% och sker i huvudsak till alfa-1-syra glykoprotein.

Mindre än 5% utsöndras oförändrat i urinen och halveringstiden vid elimination är 1,6 timmar. I levern metaboliseras prilokain i huvudsak till N-propylamin och o-toluidin. Den senare hydroxyleras till metaboliterna 2-amino-3-hydroxytoluen och 2-amino-5-hydroxytoluen som tros vara orsaken till uppkomsten av methemoglobinemi.

Prilokain passerar placentan och koncentrationen obundet prilokain är densamma hos mamman och fostret. En acidosis hos fostret kan dock bidra till en högre koncentration.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktionstoxicitet

Reproduktionstoxikologiska studier av prilokain är ofullständiga.

I en studie på dräktig råtta med tillförsel av kombinationen lidokain och prilokain under organogenesen sågs inga effekter på embryo-fetal utveckling. Systemexponeringsdata för jämförelse med klinisk exponering saknas dock.

Genotoxicitet och karcinogenicitet

Genotoxicitetsstudier av prilokain var negativa. Karcinogeniciteten av prilokain har inte studerats. Prilokains metabolit orto-toluidin har genotoxisk potential *in vitro*. I karcinogenicitetsstudier av orto-toluidin på råtta, mus och hamster sågs tumörer i flera organ. Den kliniska relevansen av tumörfyndet vid kortvarig/intermittent användning av prilokain är okänd.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

1 ml injektionsvätska innehåller:

Natriumklorid, natriumhydroxid/saltsyra (till pH 5,0-7,0), vatten för injektionsvätskor till 1 ml.

6.2 Inkompatibiliteter

Alkalinisering kan medföra utfällning eftersom prilokain är svårlöslig vid pH över 7,0.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor, glas 5 x 50 ml

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Citanest injektionsvätska, lösning är fri från konserveringsmedel och endast avsedd för engångsbruk. Läkemedlet ska användas omedelbart efter öppnandet. Överbliven lösning ska kasseras. Injektionsvätska får inte placeras så den kan påverka metaller, t ex kanyler eller sprutor med metalldelar. Metalljoner kan då lösas ut, vilket kan medföra svullnad vid injektionsstället.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

7047

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

	<i>Första godkännande</i>	<i>Förnyat godkännande</i>
5 mg/ml	1964-01-31	2008-08-31

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-02-07