

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ampres 20 mg/ml injektioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää 20 mg klooriprokaiinihydrokloridia.  
Yksi 20 ml:n injektiopullo sisältää 400 mg klooriprokaiinihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:  
Yksi ml liuosta sisältää 1,85 mg natriumia.  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.  
Kirkas, väritön liuos.

Liuoksen pH on 2,7–4,0.  
Liuoksen osmolaliteetti on 250–300 mOsm/kg.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten perineuraalipuudutus (perifeerisen hermon puudutus) lyhytkestoisten (enintään 60 minuuttia kestävien) leikkaustoimenpiteiden yhteydessä.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Tarvittavien välineiden, lääkkeiden ja ensiapuvalmiudessa olevan henkilökunnan on oltava välittömästi saatavilla hätätilanteita, esimerkiksi ilmäteiden varmistamista ja hapen antamista varten, sillä paikallispuudutusten käytön jälkeen on harvoissa tapauksissa raportoitu vaikeita, joskus jopa kuolemaan johtavia reaktioita, myös silloin kun potilaalla ei ole aiemmin ilmennyt yliherkkyyttä. Lääkärin vastuulla on huolehtia toimenpiteistä, joilla vältetään injektio verisuoneen, ja hänen täytyy olla hyvin perehtynyt akuuttilääketieteeseen ja elvytykseen, jotta hänellä on valmius ehkäistä ja hoitaa toimenpiteeseen liittyviä haittoja ja komplikaatioita.

#### Annostus

Klooriprokaiinin vaikutuksen kesto riippuu annoksesta. On käytettävä pienintä annosta, joka riittää tuottamaan tehokkaan salpauksen. Annos määritetään yksilöllisesti, ja siihen vaikuttavat puudutustoimenpide, kudosten verisuonitus, tarvittava puudutuksen taso ja lihasten rentoutumisen aste, puudutuksen haluttu kesto sekä potilaan terveydentila. Annosta määritettäessä otetaan huomioon muut samanaikaisesti annettavat lääkkeet.

Seuraavassa taulukossa on ohjeelliset annostukset tavallisimpiin puudutuksiin.

## Aikuisten annostus

<b>Puudutustoimenpide</b>	<b>Tilavuus (ml)</b>	<b>Kokonaisannos (mg)</b>
Suuret johtopuudutukset*	15–40	300–800
Aksillaarinen puudutus	20	400
Hartiapunoksen puudutus	30–40	600–800
Femoraalipuudutus	15–30	300–600
Lonkkahermon puudutus	20–30	400–600
Pienet johtopuudutukset	0,5–5	10–100
Parabulbaaripuudutus	5	100
Infraorbitaalipuudutus	0,5–1	10–20

\* Suurista johtopuudutuksista vain aksillaariselle puudutukselle voidaan antaa annossuositus. Muiden puudutusten osalta ei toistaiseksi ole erityisiä annossuosituksia, ja annostus on määritettävä yksilöllisesti.

Aikuisille suositeltu enimmäisannos on 11 mg/kg, mutta kokonaisannos saa olla enintään 800 mg (= 40 ml) klooriprokaiinihydrokloridia.

### *Erityiset potilasryhmät*

Lääkäriin kokemus ja tieto potilaan yleisilasta ovat välttämättömiä annoksen määrittämisessä. Potilaille, joiden yleiskunto on heikentynyt, suositellaan käytettäväksi tavallista pienempiä annoksia. Annoksen pienentäminen on aiheellista myös iäkkäille potilaille ja potilaille, joilla on todettu samanaikaisia sairauksia (esim. verisuonitukos, arterioskleroosi, diabeettinen polyneuropatia).

### *Pediatriset potilaat*

Ampres-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lapsille ja nuorille ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 5.1).

### Antotapa

Perineuraalisesti (perifeerinen johtopuudutus).

Klooriprokaiini voidaan antaa kerta-annoksena.

Lääkevalmiste on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta liuosta, jossa ei ole käytännössä lainkaan hiukkasia, saa käyttää. Avaamatonta pakkausta ei saa autoklavoida uudelleen.

## 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, para-aminobentsoehapon estereiden ryhmään kuuluville lääkkeille, muille esterityypisille paikallispuudutteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Perineuraalisen puudutuksen (perifeerisen johtopuudutuksen) yleiset ja erityiset vasta-aiheet on otettava huomioon käytetystä paikallispuudutteesta riippumatta.
- Laskimopuudutus (anestesia-aine injisoidaan raajaan ja sen annetaan vaikuttaa; aineen pysyminen halutulla alueella varmistetaan kiristysiteellä).
- Hypovolemia.
- Vakava sydämen johtumishäiriö.

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Joitakin potilaita on seurattava erityisen tarkkaan vakavien haittavaikutusten riskin pienentämiseksi, myös silloin kun tietyille alueelle rajoittuva puudutus on paras vaihtoehto kirurgista toimenpidettä varten:

- potilaat, joilla on täydellinen tai osittainen johtumiskatkos, koska paikallispuudutteet voivat heikentää johtumista sydänlihaksessa
- potilaat, joilla on vaikea sydämen dekompenzaatio
- potilaat, joilla on edennyt maksan tai munuaisten vaurio
- iäkkäät potilaat ja potilaat, joiden yleistila on heikko
- potilaat, joita hoidetaan luokan III rytmihäiriölääkkeillä (esim. amiodaroni). Näitä potilaita on seurattava tarkoin ja heillä pitää olla EKG-seuranta, koska sydämeen kohdistuvat vaikutukset voivat olla additiivisia (ks. kohta 4.5)
- klooriprokaiinin käytössä edennyttä maksasairautta sairastavilla on oltava varovainen, sillä maksa tuottama plasman koliiniesteraasi, hydrolysoi esterityyppisiä paikallispuudutteita.
- potilaat, joilla on geneettinen plasman koliiniesteraasin puutos.

Luotettava laskimoyhteys on ehdottomasti varmistettava

On varottava injisoinnista valmistetta tulehtuneelle alueelle.

Jos valmistetta injisoidaan vahingossa verisuoneen, vaikea-asteista systeemistä toksisuutta voi ilmetä välittömästi (ks. kohdat 4.8 ja 4.9).

Suuren riskin potilaiden yleistilan parantamista suositellaan ennen toimenpidettä.

Lokoregionaalisen anestesian (perifeeristen johtopuudutusten) harvinainen mutta vakava haittavaikutus on perifeerinen hermovaurio, joka johtuu tahattomasta neulan osumisesta muihin anatomisiin rakenteisiin kuin kohderakenteisiin. Vauriot ovat enimmäkseen ohimeneviä ja usein subkliinisiä tai ilmenevät lievänä mononeuropatioina. Vauriot voivat harvoissa tapauksissa johtaa pysyvään hermovaurioon.

Paikallispuudutteen anto infuusiona niveleen nivelentähystyksen ja muiden kirurgisten toimenpiteiden jälkeen ei ole hyväksytty käyttöaihe, ja markkinoille tulon jälkeen on tällaisia infuusioita saaneilla potilailla raportoitu kondrolyysia.

Käyttö silmäkirurgiassa: Kun paikallispuudutteita annetaan injektioina retrobulbaaripuudutukseen, potilaan valmiutta leikkaukseen ei pidä päätellä sarveiskalvon tunnottomuuden perusteella, sillä sarveiskalvon täydellinen tunnottomuus edeltää yleensä kliinisesti hyväksyttävää ulkoisten silmälihasten akinesiaa.

Klooriprokaiinin ja sen metaboliittien tiedetään erittyvän huomattavissa määrin munuaisten kautta, ja toksisten reaktioiden riski voi olla suurentunut, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Koska heikentynyt munuaisten toiminta on todennäköisempää iäkkäillä potilailla, annos on valittava huolellisesti, ja munuaisten toiminnan selvittäminen voi olla hyödyllistä.

Tämä lääkevalmiste sisältää 37 mg natriumia per 20 ml:n injektio-pullo, mikä vastaa 1,85 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Vasopressorien (esimerkiksi obstetriseen puudutukseen liittyvän hypotension hoitoon) ja torajyvä-tyyppisten oksitookkisten lääkevalmisteiden samanaikainen anto voi aiheuttaa vaikeaa, pitkäkestoista hypertensiota tai aivoverisuonitapahtumia.

Klooriprokaiinin para-aminobentsoehappometaboliitti estää sulfonamidien vaikutusta. Klooriprokaiinia ei pidä käyttää, jos potilas saa sulfonamidihoitoa.

Klooriprokaiinin ja luokan III rytmihäiriölääkkeiden (esim. amiodaroni) yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu, mutta myös tässä tapauksessa on oltava varovainen (ks. kohta 4.4).

Eri paikallisuudutteiden yhdistelmästä aiheutuu lisää vaikutuksia sydän- ja verenkiertojärjestelmään ja keskushermostoon.

Koliinesteraasin estäjien, kuten myasthenia graviksen hoitoon käytettävien lääkkeiden, syklofosfamidin ja ekotiopaatin, samanaikainen käyttö voi estää klooriprokaiinin metaboliaa ja suurentaa toksisuuden riskiä.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita raskauteen ja sikiön kehitykseen kohdistuvien vaikutusten selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). Ampres-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä. Ampres-valmisteen käyttöä raskauden aikana tulisi harkita vain, jos odotetut hyödyt äidille ovat suuremmat kuin mahdolliset riskit sikiölle. Tämä ei estä Ampres-valmisteen käyttöä obstetriseen anestesiaan täysiaikaisen synnytyksen yhteydessä.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö klooriprokaiini/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Ampres-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

##### Hedelmällisyys

Hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ampres-valmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Lääkäri päättää tapauskohtaisesti, voiko potilas ajaa moottoriajoneuvoa tai käyttää koneita.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Mahdolliset Ampresin käytöstä aiheutuvat haittavaikutukset ovat yleensä samanlaisia kuin muiden alueelliseen anestesiaan käytettyjen esteriryhmän paikallisuudutteiden haitat. Nämä haittavaikutukset ovat yleensä annosriippuvaisia, ja niiden syynä voi olla nopea imeytyminen injektiokohdasta, heikentynyt sietokyky tai paikallisuudutteen tahaton injektio verisuoneen. Systemisen annosriippuvaisen toksisuuden lisäksi lääkkeen tahaton subaraknoidaalinen injektio annettaessa johtopuudutusta lähelle selkäranka (etenkin pään tai kaulan alueella) voi johtaa ventilaatiovajakseen tai apneaan ("totaalinen spinaali"). Lääkkeen aiheuttamia haittavaikutuksia on vaikea erottaa johtopuudutuksen aiheuttamista fysiologisista vaikutuksista (esim. valtimopaineen aleneminen, bradykardia) tai neulapunktion suorista (esim. hermovaurio) tai epäsuorista (esim. hermotulehdus) vaikutuksista.

##### Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa 1 elinjärjestelmäluokittain. Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti:

hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

##### Taulukko 1: Haittavaikutukset

<u>Hyvin yleinen</u>	<u>Yleinen</u>	<u>Melko harvinainen</u>	<u>Harvinainen</u>	<u>Hyvin harvinainen</u>
<i>Immuunijärjestelmä</i>				
			paikallisuudutteelle	

			herkistymisen aiheuttamat allergiset reaktiot, joille tyypillisiä merkkejä ovat nokkosihottuma, kutina, ihon punoitus, angioneuroottinen edeema ja mahdollinen ilmasteiden tukkeutuminen (myös kurkunpään turvotus), takykardia, aivastelu, pahoinvointi, oksentelu, huimaus, pyörtyminen, runsas hikoilu, lämmön nousu ja mahdollisesti anafylaktoidisten reaktioiden oireet (mukaan lukien vaikea hypotensio)	
<i>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</i>				
	anestesian komplikaatiot			
<i>Hermosto</i>				
	ahdistuneisuus, levottomuus, parestesia, huimaus	keskushermostotoksisuuden oireet ja löydökset (vapina, joka voi edetä kouristuksiksi, kouristukset, suun ympäröivän parestesiat, kielen tunnottomuus, kuulovaikeudet, näkövaikeudet, näön hämärtyminen, vapina, tinnitus, puhevaikeudet, tajuttomuus)	neuropatia, uneliaisuus, joka voi syventyä tajuttomuudeksi ja hengityspysähdykseksi, virtsarakon ja ulostamisen hallinnan menetys, välilihan tuntoaistin ja seksuaalisen toiminnan menetys, pysyvä neurologinen vamma	
<i>Silmät</i>				
			diplopia.	
<i>Sydän</i>				
		bradykardia	rytmihäiriöt, sydänlihaksen depressio, sydämenpysähdys (riski suurenee käytettäessä suuria annoksia tai jos injektio annetaan vahingossa verisuoneen).	
<i>Verisuonisto</i>				
hypotensio		hypertensio, hypotensio käytettäessä suuria annoksia		
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>				
			dyspnea	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>				
pahoinvointi	oksentelu			

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www- sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

#### 4.9 Yliannostus

Ei ole todennäköistä, että perineuraalisti suositeltuina annoksina annettu Ampres aiheuttaisi plasma pitoisuuksia, joihin liittyisi systeemistä toksisuutta (ks. kohta 5.2).

##### *Akuutti systeeminen toksisuus*

Systeemiset haittavaikutukset ovat menetelmällisiä (käyttötavasta aiheutuvia), farmakodynaamisia tai farmakokineettisiä, ja ne liittyvät keskushermostoon ja sydän- ja verenkiertoelimistöön.

Iatrogenisten haittavaikutusten syitä ovat:

- liuosta injisoidaan liian suuri määrä
- injektio annetaan vahingossa verisuoneen.

Tahattomasti laskimoon annetun injektion toksiset vaikutukset ilmenevät 1 minuutin kuluessa. Laskimoon annetun klooriprokaiinihydrokloridin LD50 on hiirillä 97 mg/kg, marsuilla 65 mg/kg ja koirilla < 30 mg/kg, ja ne vastaavat ihmisen annoksia 7,9 mg/kg, 14,1 mg/kg ja < 16,7 mg/kg. Ihon alle annetun klooriprokaiinihydrokloridin LD50 on hiirillä 950 mg/kg, ja vastaava ihmisen annos on 77,2 mg/kg.

Yliannoksen oireet voidaan jaotella kahteen luokkaan, jotka eroavat laadultaan ja voimakkuudeltaan:

##### *Keskushermosto-oireet*

Yleensä ensimmäiset oireet ovat suun alueen parestesia, kielen puutuminen, pökertyneisyyden tunne, kuulohäiriöt ja korvien soiminen. Näköhäiriöt ja lihassupistukset ovat vaikeampia ja edeltävät yleistyneitä kouristuksia. Näitä oireita ei saa erehtyä pitämään neuroottisena käytöksenä. Seuraavia oireita voivat olla tajunnan menetys ja toonis-klooniset kouristukset, jotka yleensä kestävät muutamasta sekunnista muutama minuuttiin. Kouristuksia seuraa välittömästi hypoksia ja veren kohonnut hiilidioksidipitoisuus (hyperkapnia), joka johtuu hengitysvaikeuksiin liittyvästä lisääntyneestä lihasaktiivisuudesta. Vakavissa tapauksissa voi tapahtua hengityspysähdys. Asidoosi ja/tai hypoksia voimistavat paikallispuudutteen toksisia vaikutuksia.

Keskushermosto-oireiden väheneminen tai paraneminen voi johtua paikallispuudutteen uudelleenjakautumisesta keskushermoston ulkopuolelle ja sen jälkeen tapahtuvasta metaboliasta ja erittymisestä. Toipuminen voi olla nopeaa, paitsi jos on käytetty valtavia määriä.

##### *Sydän- ja verisuonioireet*

Vakavissa tapauksissa voi ilmetä sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvaa toksisuutta. Hypotensio, bradykardia, rytmihäiriöt ja myös sydämenpysähdys ovat mahdollisia, jos paikallispuudutteen systeeminen pitoisuus on suuri.

Ensimmäiset toksiset keskushermosto-oireet tavallisesti edeltävät toksisia kardiovaskulaarisia vaikutuksia. Tämä ei päde, jos potilas on nukutettu tai voimakkaasti sedatoitu esimerkiksi bentsodiatsepiineillä tai barbituraateilla.

##### *Akuutin systeemisen toksisuuden hoito*

Seuraavat toimet on tehtävä välittömästi:

- Lopeta Ampres-valmisteen antaminen.
- Varmista riittävä hapen saanti: pidä ilmatiet avoimina, anna happea, aloita koneellinen ventilaatio (intubaatio), jos tarpeen.
- Kardiovaskulaarisen lamaantumisen tapahtuessa verenkierto tulee stabiloida.

Jos potilaalla on kouristuksia, jotka eivät häviä spontaanisti 15–20 sekunnin kuluttua, suositellaan epilepsialääkkeen antamista laskimoon.

Keskushermostoon vaikuttavien analeptien käyttö on vasta-aiheista, jos paikallispuudute on aiheuttanut myrkytystilan!

Vakavien komplikaatioiden ilmetessä on suositeltavaa, että hoitoon osallistuu hätälääketieteeseen ja elvytykseen erikoistunut lääkäri (esim. anestesioologi).

Potilaille, joilla on geneettinen plasman koliiniesteraasin puutos, voidaan antaa lipidiliuosta laskimoon.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Paikallispuudutteet, aminobentsoehapon esterit  
ATC-koodi: N01BA04

Klooriprokaiini on esterityyppinen paikallispuudute. Klooriprokaiini salpaa hermoimpulssien synnyn ja johtumisen, oletettavasti nostamalla hermon sähköistä ärsytyskynnystä, hidastamalla hermoimpulssien etenemistä ja hidastamalla aktiopotentialin kasvunopeutta.

Perineuraalisen annon jälkeen vaikutus alkaa hyvin nopeasti (6–12 minuutissa), ja puudutuksen kesto voi olla jopa 100 minuuttia. Klooriprokaiinihydrokloridilla saavutetaan onnistunut salpaus 90,8 %:lla potilaista ilman lisäpuudutusta 45 minuutin kuluessa siitä, kun potilas on valmis toimenpiteeseen.

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset Ampres-valmisteen käytöstä perineuraalipuudutukseen (perifeeriseen johtopuudutukseen) kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

### 5.2 Farmakokineetiikka

#### Imeytyminen ja jakautuminen

Perineuraalisen annon jälkeen pitoisuus plasmassa on lähes olematon.

#### Biotransformaatio

Klooriprokaiini metaboloituu nopeasti plasmassa siten, että esterisidos hydrolysoituu pseudokoliiniesteraasin vaikutuksesta. Pseudokoliiniesteraasin puutos voi hidastaa tätä prosessia. Klooriprokaiinin hydrolyysissä muodostuu  $\beta$ -dietyyliaminoetanolia ja 2-kloori-4-aminobentsoehappoa.

Klooriprokaiinin puoliintumisaika plasmassa *in vitro* on aikuisilla miehillä  $21 \pm 2$  sekuntia ja aikuisilla naisilla  $25 \pm 1$  sekuntia. Vastasyntyneillä puoliintumisaika plasmassa *in vitro* on noin  $43 \pm 2$  sekuntia. Naisilla on mitattu  $3,1 \pm 1,6$  minuutin puoliintumisaikoja plasmassa *in vivo*.

#### Eliminaatio

Metaboliitit  $\beta$ -dietyyliaminoetanoliksi ja 2-kloori-4-aminobentsoehappoksi erittyvät munuaisten kautta virtsaan.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

2-klooriprokaiinin akuutti toksisuus laskimoon annon jälkeen, ks. kohta 4.9.

Prekliinisissä tutkimuksissa on tutkittu spinaalista antotapaa. Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin haittavaikutuksia vain altistuksilla, joiden katsottiin olevan riittävästi ihmisen suurinta altistusta suurempia, mikä osoitti niiden merkityksen kliinisen käytön kannalta vähäiseksi.

Klooriprokaiinin karsinogeenisuutta ja lisääntymis- ja kehitystoksisuutta ei ole arvioitu eläinkokeissa.

*In vitro* -genotoksisuustutkimukset eivät viitanneet siihen, että 2-klooriprokaiinilla tai 4-amino-2-klooribentsoehapolla (pääasiallinen metaboliitti) olisi oleellisia mutageenisia tai klastogeenisiä vaikutuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Kloorivetyhappo 3,7 % (pH:n säätämiseen)

Natriumkloridi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

Lääkevalmiste on käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Kirkas, väritön 20 ml:n injektiopullo (tyypin I lasia).

Injektiopullot on suljettu bromobutyylitulpalla ja alumiinisella flip-off-korkilla.

Pakkauksessa on 1 injektiopullo, joka sisältää 20 ml injektioestettä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

B. Braun Melsungen AG

Carl-Braun-Strasse 1

34212 Melsungen, Saksa

Postiosoite:

34209 Melsungen

Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

36308

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**



Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

8.7.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ampres 20 mg/ml injektionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska, lösning innehåller 20 mg kloroprokainhydroklorid.  
1 injektionsflaska med 20 ml lösning innehåller 400 mg kloroprokainhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt:

1 ml lösning innehåller 1,85 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning.

Lösningens pH är 2,7–4,0.

Lösningens osmolalitet är 250–300 mOsm/kg.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Perineural anestesi (perifer nervblockad) hos vuxna vid kortvariga kirurgiska ingrepp (som varar högst 60 minuter).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Det måste finnas omedelbar tillgång till utrustning, läkemedel och personal som möjliggör hantering av akutsituationer, såsom upprätthållande av fria luftvägar och administrering av syre, eftersom svåra reaktioner, ibland med dödlig utgång, i sällsynta fall har rapporterats efter användning av lokalanestetika. Reaktioner av detta slag har även rapporterats hos patienter utan tidigare överkänslighet. Den ansvariga läkaren ska vidta de åtgärder som krävs för att undvika en intravaskulär injektion och ska vara fullt utbildad inom akutmedicin och återupplivning för att kunna förebygga och behandla biverkningar och behandlingskomplikationer.

#### Dosering

Verknings tiden för kloroprokain är dosberoende och minsta möjliga dos som krävs för att uppnå effektiv blockad ska användas. Doseringen ska bestämmas individuellt och varierar beroende på anestesiprocedur, vaskulariteten i vävnaderna, nödvändigt anestesidjup och nödvändig grad av muskelrelaxation, önskad varaktighet för anestesi och patientens fysiska tillstånd. Vid bestämning av dosen ska samtidig administrering av andra läkemedel beaktas.

Följande tabell innehåller doseringsriktlinjer för de vanligaste blockaderna.

## Dosering hos vuxna

Anestesiprocedur	Volym (ml)	Total dos (mg)
Större nervblockader*	15–40	300–800
Axillär blockad	20	400
Brakialplexusblockad	30–40	600–800
Femoralsblockad	15–30	300–600
Ischiasnervblockad	20–30	400–600
Mindre nervblockader	0,5–5	10–100
Parabulbar blockad	5	100
Infraorbital blockad	0,5–1	10–20

\* Avseende större nervblockader kan en dosrekommendation endast ges för axillär blockad. Det finns för tillfället ingen erfarenhet om specifika dosrekommendationer för andra blockader och doseringen måste fastställas individuellt.

Maximal rekommenderad dos hos vuxna är 11 mg/kg, men får inte överskrida en maximal total dos om 800 mg (= 40 ml) kloroprokainhydroklorid.

### Särskilda patientgrupper

Läkarens erfarenhet samt kännedom om patientens allmäntillstånd är avgörande för att kunna fastställa dosen. Det rekommenderas att dosen minskas hos patienter med försämrat allmäntillstånd. Dosen ska även minskas hos äldre patienter och hos patienter med fastställda samtidiga sjukdomstillstånd (t.ex. vaskulär ocklusion, arterioskleros, diabetisk polyneuropati).

### Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Ampres för barn och ungdomar har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 5.1).

### Administreringssätt

Perineural användning (perifer nervblockad).

Kloroprokain kan ges som en enkeldos.

Läkemedlet ska granskas visuellt före användning. Endast klara lösningar praktiskt taget fria från partiklar får användas. Den intakta behållaren får inte steriliseras på nytt i en autoklav.

## 4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen, läkemedel ur gruppen estrar av PABA (para-aminobensoesyra), andra lokalanestetika av estertyp eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- allmänna och specifika kontraindikationer för perineural anestesi (PNB) ska beaktas oavsett vilket lokalanestetikum som används
- intravenös regional anestesi (bedövningsmedlet injiceras i en extremitet och hålls kvar i önskat område med hjälp av en manschett så att det får verka)
- hypovolemi
- allvarliga problem med hjärtats retledning.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

En del patienter kräver särskild tillsyn för att minska risken för allvarliga biverkningar, även när lokoregional anestesi utgör det optimala valet för det kirurgiska ingreppet:

- patienter med fullständigt eller partiellt hjärtblock eftersom lokalanestetika kan hämma myokardiell retledning.
- patienter med svår hjärtinkompensation.
- patienter med framskriden lever- eller njurskada.
- äldre patienter och patienter med försämrat allmäntillstånd.
- patienter som behandlas med antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron). Dessa patienter ska stå under noggrann övervakning och EKG-monitorering, eftersom effekterna på hjärta kan vara additiva (se avsnitt 4.5).
- kloroprokain ska användas med försiktighet till patienter med framskriden leversjukdom, eftersom lokalanestetika av estertyp hydrolyseras av kolinesteras i plasma som produceras i levern.
- patienter med genetisk brist på kolinesteras i plasma.

Tillgång till tillförlitlig intravenös infart måste säkerställas.

Försiktighet krävs för att förhindra injektion i inflammierade områden.

I händelse av oavsiktlig intravaskulär injektion kan omedelbar svår systemisk toxicitet inträffa (se avsnitt 4.8 och 4.9).

Hos högriskpatienter rekommenderas att deras allmäntillstånd förbättras före ingreppet.

En sällsynt, men allvarlig biverkning vid lokoregional anestesi (PNB) är perifer nervskada till följd av oavsiktlig skada på anatomiska strukturer orsakad av införandet av nålen. I de flesta fall är skadorna övergående och ofta subkliniska eller yttrar sig som milda mononeuropatier. I sällsynta fall kan skadorna resultera i permanent nervskada.

Intra-artikulär infusion av lokalanestetika efter artroskopiska och andra kirurgiska ingrepp utgör icke-godkänd användning. Efter att produkten börjat marknadsföras har det förekommit rapporter om kondrolyt hos patienter som fått sådana infusioner.

Användning vid ögonkirurgi: då injektion av lokalanestetika används för retrobulbär blockad får känsellöshet i hornhinnan inte ses som ett pålitligt sätt att avgöra om patienten är redo för kirurgi. Detta beror på att fullständig känsellöshet i hornhinnan vanligtvis uppnås före kliniskt acceptabel akinesi i den yttre ögonmuskeln.

Det är känt att kloroprokain och dess metaboliter till stor del utsöndras via njurarna och risken för toxiska reaktioner kan vara större hos patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom äldre patienter oftare har nedsatt njurfunktion ska försiktighet iaktas vid val av dos, och det kan vara lämpligt med övervakning av njurfunktionen.

Detta läkemedel innehåller 37 mg natrium per 20 ml injektionsflaska, motsvarande 1,85 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 gram natrium för vuxna).

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av kärksammandragande medel (t.ex. för behandling av hypotension i samband med obstetriska nervblockader) eller oxytociska medel av ergottyp kan orsaka svår och ihållande hypertoni eller cerebrovasculära händelser.

Para-aminobensoesyrametaboliten av kloroprokain hämmar effekten av sulfonamider. Därför ska kloroprokain inte användas till patienter som behandlas med sulfonamider.

Interaktionsstudier har inte utförts med kloroprokain och antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron), men försiktighet ska iaktas även i detta fall (se även avsnitt 4.4).

Samtidig användning av flera lokalanestetika leder till additiva effekter med påverkan på det kardiovaskulära systemet och CNS.

Samtidig användning av kolinesterashämmare, såsom läkemedel mot myasthenia gravis, cyklofosamid och ekotiopat, kan hämma metabolismen av kloroprocain och öka risken för toxicitet.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet och fosterutveckling (se avsnitt 5.3). Ampres rekommenderas därför inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Användning av Ampres ska endast övervägas under graviditet om den förväntade nyttan för modern överväger den eventuella risken för fostret. Detta förhindrar inte att Ampres används för obstetrisk anestesi vid fullgången graviditet.

##### Amning

Det är okänt om kloroprocain/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Ampres efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

##### Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ampres har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Läkaren måste i varje enskilt fall fastställa om patienten kan framföra fordon eller använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningsprofilen för Ampres liknar i allmänhet den för andra lokalanestetika av estertyp som används för regional anestesi. Biverkningarna är oftast dosberoende och kan orsakas av snabb absorption från injektionsstället, minskad tolerans eller oavsiktlig intravaskulär injektion av lokalanestetikumet. Utöver systemisk dosberoende toxicitet kan oavsiktlig subaraknoidal injektion av läkemedlet i samband med nervblockad i närheten av ryggraden (särskilt i området kring huvud och nacke) resultera i underventilation eller apné ("total spinal"). Biverkningarna som orsakas av läkemedlet är svåra att särskilja från de fysiologiska effekterna av nervblockaden (t.ex. sänkning av artärtryck, bradykardi), från direkta effekter (t.ex. nervskada) eller indirekta effekter (t.ex. nervinflammation) av nålpunktionen.

##### Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningarna som anges nedan i tabell 1 klassificeras enligt organsystem. Frekvensen av biverkningarna som anges nedan definieras enligt följande konvention: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Biverkningar

<u>Mycket vanliga</u>	<u>Vanliga</u>	<u>Mindre vanliga</u>	<u>Sällsynta</u>	<u>Mycket sällsynta</u>
<i>Immunsystemet</i>				
			allergiska reaktioner till följd av känslighet för lokalbedövningsmedlet, vilket kännetecknas av t.ex.	

			urtikaria, klåda, erytem, angioneurotiskt ödem med eventuell luftvägsobstruktion (inklusive larynxödem), takykardi, nysningar, illamående, kräkningar, yrsel, synkope, överdriven svettning, förhöjd kroppstemperatur och eventuellt anafylaktoida symtom (inklusive svår hypotension)	
<i>Skador och förgifningar och behandlingskomplikationer</i>				
	anestesikomplikation			
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>				
	ångest, rastlöshet, parestesi, yrsel	tecken och symtom på CNS-toxicitet (darminingar som kan utvecklas till kramper, kramper, cirkumoral parestesi, domningskänsla i tungan, hörselrubbingar, synrubbingar, dimsyn, skakningar, tinnitus, talstörningar, medvetslöshet)	neuropati, sömnhet som framskrider till medvetslöshet och andningsstillestånd, förlust av blås- och tarmkontroll, förlust av känslan i perineum och sexuell funktion, bestående neurologisk skada	
<i>Ögon</i>				
			dubbelseende	
<i>Hjärtat</i>				
		bradykardi	arytmi, myokarddepression, hjärtstillestånd (risken är högre vid användning av höga doser eller vid oavsiktlig intravaskulär injektion)	
<i>Blodkärl</i>				
hypotension		hypertension, lågt blodtryck som stiger vid höga doser		
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>				
			dyspné	
<i>Magtarmkanalen</i>				
illamående	kräkningar			

#### 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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

#### 4.9 Överdoser

Vid perineural administrering av rekommenderade doser är det osannolikt att Ampres ger upphov till koncentrationer i plasma som kan orsaka systemisk toxicitet (se avsnitt 5.2).

##### *Akut systemisk toxicitet*

Systemiska biverkningar kan vara metodologiska (orsakas av användningssättet), farmakodynamiska eller farmakokinetiska och kan omfatta det centrala nervsystemet och det kardiovaskulära systemet. Iatrogena biverkningar kan förekomma

- efter injektion av för stora mängder av lösningen
- vid oavsiktlig injektion i ett blodkärl.

Vid oavsiktlig intravenös injektion uppstår de toxiska effekterna inom 1 minut. Intravenöst LD50 för kloropropainhydroklorid är 97 mg/kg hos möss, 65 mg/kg hos marsvin och <30 mg/kg hos hundar, vilket motsvarar humana doser om 7,9 mg/kg, 14,1 mg/kg respektive <16,7 mg/kg. Subkutant LD50 för kloropropainhydroklorid hos möss är 950 mg/kg, vilket motsvarar en human dos om 77,2 mg/kg.

Tecken på överdosering kan indelas i två olika symtombilder som skiljer sig avseende karaktär och intensitet:

##### *Symtom som påverkar det centrala nervsystemet*

De första symtomen är vanligtvis cirkumoral parestesi, domningskänsla i tungan, omtöckning, hörselrubbingar och tinnitus. Synrubbingar och muskelsammandragningar är svårare och föregår generaliserade kramper. Dessa symtom får inte misstolkas som neurotiskt beteende. Därefter kan medvetlöshet och tonisk-kloniska kramper uppkomma som vanligen varar mellan några sekunder och några minuter. Kramperna åtföljs omedelbart av hypoxi och förhöjda nivåer av koldioxid i blodet (hyperkapni) beroende på en ökad muskelaktivitet förenat med andningsproblem. I allvarliga fall kan andningsstillestånd inträffa. Acidosis och/eller syrebrist förstärker de toxiska effekterna av lokalanestetika.

Minskning av eller återhämtning från symtom som påverkar det centrala nervsystemet kan hänföras till distribution av lokalanestetika bort från CNS, med åtföljande metabolism och utsöndring. Återhämtningen kan ske snabbt såvida inte enormt stora mängder läkemedel har använts.

##### *Kardiovaskulära symtom*

I allvarliga fall kan kardiovaskulär toxicitet uppträda. Hypotension, bradykardi, arytmier och även hjärtstillestånd kan uppkomma vid höga systemiska koncentrationer av lokalanestetika.

De första tecknen på toxiska symtom som påverkar centrala nervsystemet föregår vanligtvis toxiska kardiovaskulära effekter. Detta gäller dock inte om patienten är under generell anestesi eller är kraftigt sederad med läkemedel som bensodiazepiner eller barbiturater.

##### *Behandling av akut systemisk toxicitet*

Följande åtgärder ska vidtas omedelbart:

- Avbryt administreringen av Ampres.
- Säkerställ tillräcklig syretillförsel: se till att luftvägarna hålls fria, administrera syrgas, konstgjord andning (intubering) vid behov.
- Vid förekomst av kardiovaskulär depression måste blodcirkulationen stabiliseras.

Om kramper uppkommer och inte upphör spontant inom 15–20 sekunder rekommenderas intravenös administrering av antikonvulsivt läkemedel.

Analeptika med central verkan är kontraindicerade vid förgiftning som orsakas av lokalanestetika!

I händelse av allvarliga komplikationer är det tillrådligt att söka hjälp av en läkare som är specialiserad i akutmedicin och återupplivning (t.ex. anestesiläkare).

Hos patienter med genetisk brist på kolinesteras i plasma kan intravenös lipidlösning administreras.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: lokalanestetika, aminosyrabensoestrar, ATC-kod: N01BA04

Kloroprokain är ett lokalanestetikum av estertyp. Kloroprokain förhindrar generering och ledning av nervimpulser, förmodligen genom att öka tröskeln för elektrisk excitation i nerven, genom att sakta ner spridningen av nervimpulsen och genom att minska hastigheten med vilken aktionspotentialen ökar.

Vid perineural administrering inträder effekten mycket snabbt (6–12 minuter) och anestesi kan vara upp till 100 minuter.

90,8 % av patienter som får kloroprokainhydroklorid uppnår lyckad blockad utan komplettering inom de första 45 minuterna efter beredskap för kirurgi.

#### Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Ampres för alla grupper av den pediatrika populationen för perineural anestesi (perifer nervblockad) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption och distribution

Koncentrationen i plasma är försumbar vid perineural användning.

#### Metabolism

Kloroprokain metaboliseras snabbt av pseudokolinesteras i plasma genom hydrolys av esterbindningen. Hastigheten av denna process kan minska vid brist på pseudokolinesteras. Hydrolys av kloroprokain resulterar i produktion av  $\beta$ -dietylaminoetanol och 2-kloro-4-aminobensoesyra. *In vitro* är halveringstiden för kloroprokain i plasma  $21 \pm 2$  sekunder hos vuxna män och  $25 \pm 1$  sekunder hos vuxna kvinnor. Hos nyfödda är halveringstiden i plasma  $43 \pm 2$  sekunder *in vitro*. Hos kvinnor har halveringstider i plasma om  $3,1 \pm 1,6$  minuter uppmätts *in vivo*.

#### Eliminering

Metaboliterna  $\beta$ -dietylaminoetanol och 2-kloro-4-aminobensoesyra utsöndras av njurarna i urinen.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gällande akut toxicitet av 2-kloroprokain efter intravenös administrering, se avsnitt 4.9.

Prekliniska studier har utförts med spinal administrering. I icke-kliniska studier sågs skadliga effekter endast vid exponeringar avsevärt högre än maximal klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

Inga djurstudier avseende karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling har utförts med kloroprokain.



*In vitro*-studier avseende gentoxicitet visade inte någon relevant mutagen eller klastogen potential hos 2-kloropropain eller 4-amino-2-klorobensoesyra (huvudmetaboliten).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Saltsyra 3,7 % (för pH-justering)

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

Detta läkemedel ska användas omedelbart efter öppnande.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Klar och färglös 20 ml injektionsflaska av typ I glas.

Injektionsflaskorna är förslutna med brombutylproppar och förseglade med snäpplock av aluminium.

Kartong med 1 injektionsflaska som innehåller 20 ml injektionsvätska, lösning.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

B. Braun Melsungen AG

Carl-Braun-Strasse 1

34212 Melsungen

Tyskland

Postadress:

34209 Melsungen

Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

36308

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

Datum för den senaste förnyelsen:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

8.7.2020