

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ampres 10 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää 10 mg klooriprokaiinihydrokloridia.
Yksi 5 ml:n ampulli sisältää 50 mg klooriprokaiinihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:
1 ml liuosta sisältää 2,8 mg natriumia.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.
Kirkas, väritön liuos.

Liuoksen pH on 3,0–4,0.
Liuoksen osmolaliteetti on 270–300 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten spinaalipuudutus silloin, kun suunnitellun leikkaustoimenpiteen kesto on enintään 40 minuuttia.

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 paikallispuudutteen 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

Annos määritetään yksilöllisesti ja tapauskohtaisesti. Annosta määritettäessä otetaan huomioon potilaan terveydentila ja muut samanaikaisesti annettavat lääkkeet.

Suosittelulla annoksilla saadaan kerta-annoksella aikaan tehokas salpaus keskipituisella ja -painoisella (noin 70 kg) potilaalla. Vaikutuksen laajuudessa ja kestossa on suuria yksilöllisiä eroja. Anestesiologin kokemus ja tieto potilaan yleistilasta ovat välttämättömiä annoksen määrittämisessä. Annostuksessa noudatetaan seuraavaa ohjetta:

Aikuisten annostus

Tarvittavan sensorisen salpauksen laajuus: T10	ml	mg	Vaikutuksen keskimääräinen kesto (minuuttia)
	4	40	80
5	50	100	

Suurin suositeltu annos on 50 mg (= 5 ml) klooriprokaiinihydrokloridia.

Vaikutuksen kesto riippuu annoksesta.

Erityiset potilasryhmät

Lääkärin kokemus ja tieto potilaan yleisilasta ovat välttämättömiä annoksen määrittämisessä. Potilaille, joiden yleiskunto on heikentynyt, suositellaan käytettäväksi tavallista pienempiä annoksia. Annoksen pienentäminen on aiheellista myös 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

Intratekaalisesti.

Ampres annetaan intratekaalisena injektiona nikamienväliseen tilaan L2/L3, L3/L4 ja L4/L5. Koko annos injisoidaan hitaasti sen jälkeen, kun on aspiroitu hyvin pieni määrä selkäydinnestettä oikean pistospaikan varmistamiseksi. Potilaan vitaalitoiminnot tarkistetaan erittäin huolellisesti ja potilaaseen pidetään jatkuvasti puhekontakti.

Yhteen käyttökertaan.

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.
- Spinaalipuudutuksen yleiset ja erityiset vasta-aiheet (esim. kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta, hypovoleeminen sokki) on otettava huomioon käytetystä paikallispuudutteesta riippumatta.
- Laskimopuudutus (anestesia-aine injisoidaan raajaan ja sen annetaan vaikuttaa; aineen pysyminen halutulla alueella varmistetaan kiristyssiteellä).
- Vakava sydämen johtumishäiriö.
- Vaikea-asteinen anemia.
- Antikoagulanttihoito tai synnynnäinen tai hankinnainen verenvuotohäiriö.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

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 dekompensointi
- potilaat, joilla on edennyt maksan tai munuaisten vaurio
- iäkkäät potilaat ja potilaat, joiden yleisillä 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)
- potilaat, joilla on akuutti porfyria. Ampres-valmistetta saa antaa vain, jos se on ehdottoman välttämätöntä, koska Ampres voi mahdollisesti pahentaa porfyriaa. Kaikkien porfyriapotilaiden hoidossa on noudatettava asianmukaisia varotoimenpiteitä.
- 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.

Suuren riskin potilaiden yleistilan parantamista suositellaan ennen toimenpidettä.

Spinaalipuudutuksen harvinainen mutta vakava häiritsevä vaikutus on korkea tai täydellinen spinaaliblokki ja siitä aiheutuva kardiovaskulaarinen ja hengityksen lamaantuminen. Kardiovaskulaarinen lama johtuu sympaattisen hermoston laajasta salpauksesta, ja se voi johtaa vaikeaan hypotensioon ja bradykardiaan ja jopa sydämenpysähdykseen. Hengityslama johtuu hengitysilihasten ja pallean salpaantumisesta.

Erityisesti iäkkäillä potilailla on suurentunut korkean tai totaalisen spinaaliblokin vaara; sen vuoksi puudutteen annoksen pienentäminen on suositeltavaa.

Etenkin iäkkäillä potilailla valtimopaine voi odottamatta alentua spinaalipuudutuksen komplikaationa.

Spinaalipuudutus voi harvoin aiheuttaa hermovaurion, joka ilmenee parestesiaa, tunnottomuutena, motorisena heikkoutena, halvaantumisenä, cauda equina -oireyhtymänä ja pysyvänä neurologisena vauriona. Joskus nämä oireet ovat pysyviä.

Spinaalipuudutuksen ei epäillä pahentavan neurologisia häiriöitä, kuten multippeliskleroosia, hemiplegiaa, paraplegiaa tai neuromuskulaarisia häiriöitä. Sen käytössä on kuitenkin oltava varovainen. Huolellista hyötyjen ja haittojen arviointia suositellaan ennen hoitoa.

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

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos (enimmäisannos, joka vastaa 5 ml:aa Ampres-injektionestettä) eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vasopressorien (esimerkiksi obstetriseen puudutukseen liittyvän hypotension hoitoon) ja torajyvätyyppisten oksitokkisten 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 paikallispuudutteiden yhdistelmästä aiheutuu lisää vaikutuksia sydän- ja verenkiertojärjestelmään ja keskushermostoon.

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 spinaalipuudutukseen käytettyjen esteriryhmän paikallispuudutteiden haitat. Lääkkeen aiheuttamia haittavaikutuksia on vaikea erottaa johtopuudutuksen aiheuttamista fysiologisista vaikutuksista (esim. valtimopaineen aleneminen, bradykardia, tilapäinen virtsaretentio), injektion suorista (esim. spinaalihematooma) tai epäsuorista (esim. meningiitti) vaikutuksista tai selkäydinnesteen menetyksestä johtuvista vaikutuksista (esim. lannepiston jälkeinen päänsärky).

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).

<u>Hyvin yleinen</u>	<u>Yleinen</u>	<u>Melko harvinainen</u>	<u>Harvinainen</u>	<u>Hyvin harvinainen</u>
<u>Immuunijärjestelmä</u>				
			paikallispuudutteelle herkistymisen aiheuttamat allergiset reaktiot, joille tyypillisiä merkkejä ovat nokkosihottuma, kutina, ihon punoitus, angioneuroottinen edeema ja mahdollinen ilmäteiden tukkeutuminen (myös kurkunpään turvotus), takykardia, aivastelu, pahoinvointi, oksentelu, huimaus, pyörtyminen, runsas hikoilu, lämmönnousu 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 (selkäkipu, päänsärky, vapina, joka voi edetä kouristuksiksi, kouristukset, suun ympäröivien kouristusten parestesiä, kielen tunnottomuus, kuulovaikeudet, näkövaikeudet, näön hämärtyminen, vapina, tinnitus, puhevaikeudet, tajuttomuus)	neuropatia, uneliaisuus, joka voi syventyä tajuttomuudeksi ja hengityspysähdykseksi, eriaistiset spinaaliblokkit (myös täydellinen spinaaliblokki), hypotensio spinaaliblokkin seurauksena, virtsarakon ja ulostamisen hallinnan menetys, välilihan tuntoaistin ja seksuaalisen toiminnan menetys, lukinkalvotulehdus, pitkäkestoinen joidenkin alaselän selkäydinsegmenttien motorinen, sensorinen ja/tai autonominen (sulkijalihaksen hallinnan) puutos, jonka palautuminen on hidasta (kestää useita kuukausia), cauda equina -oireyhtymä ja pysyvä neurologinen vamma	
<i>Silmät</i>				
			diplopia.	
<i>Sydän</i>				
			rytmihäiriöt, sydänlihaksen depressio, sydämenpysähdys (riski suurenee käytettäessä suuria annoksia tai jos injektio annetaan vahingossa verisuoneen)	
<i>Verisuonisto</i>				
hypotensio		bradykardia, hypertensio, hypotensio käytettäessä suuria annoksia		
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>				
			hengityslama	
<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 tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www- sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

Ei ole todennäköistä, että intratekaalisesti suositeltuina annoksina annettu Ampres aiheuttaisi plasmapitoisuuksia, joihin liittyisi systeemistä toksisuutta.

Akuutti systeeminen toksisuus

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

Iatrogenisten haittavaikutusten syitä ovat:

- liuosta injisoidaan liian suuri määrä
- injektio annetaan vahingossa verisuoneen
- väärä potilaan asento
- korkea spinaalipainutus (huomattava valtimopaineen aleneminen).

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 muutamaan 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.

Selkäydinnesteeseen annon jälkeen vaikutus alkaa hyvin nopeasti (aika vaikutuksen alkamiseen $9,6 \text{ min} \pm 7,3 \text{ min}$, kun annos on 40 mg, ja $7,9 \text{ min} \pm 6,0 \text{ min}$, kun annos on 50 mg), ja puudutuksen kesto voi olla jopa 100 minuuttia.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Ampres-valmisteen käytöstä spinaalipuudutukseen kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Selkäydinnesteeseen 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 β -dietyyliaminoetanolia ja 2-kloori-4-aminobentsoehappoa.

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

Eliminaatio

Metaboliitit β -dietyyliaminoetanoliksi ja 2-kloori-4-aminobentsoehappo erittyvät munuaisten kautta virtsaan.

Farmakokinetiikka selkärangassa

Klooriprokaiini eliminoituu aivo-selkäydinnesteestä yksinomaan diffuusion ja vaskulaarisen imeytymisen kautta joko hermokudokseen intratekaalisessa tilassa tai läpäisemällä kovakalvon aivo-selkäydinnesteen ja epiduraalitalan pitoisuuseron kautta. Tämän seurauksena klooriprokaiini voi imeytyä verisuoniin. Imeytymisnopeuteen vaikuttavat pääasiassa paikallinen verenvirtaus ja kilpaileva sitoutuminen paikallisiin kudoksiin, mutta ei entsymaattinen hydrolyysi aivo-selkäydinnesteessä. Potilailla, joilla on koliiniesteraasin puutos, on perusteltua odottaa klooriprokaiinin huippupitoisuuksien jäävän hyvin pieniksi intratekaalisen annon jälkeen. Klooriprokaiinin puhdistuma diffundoitumalla selkäydinnesteestä kovakalvon läpi epiduraalitalaan ja sen jälkeinen systeeminen

imeytyminen eivät välttämättä heikkene kliinisesti merkitsevästi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Spinaalista antotapaa on tutkittu prekliinisissä tutkimuksissa. 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 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 ampulli ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kirkas, väritön lasiampulli tyyppin I lasia.
Pakkauksessa on 10 ampullia, joista kukin sisältää 5 ml injektionestettä.

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)

36307

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.7.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ampres 10 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska, lösning innehåller 10 mg kloroprokainhydroklorid.
1 ampull med 5 ml lösning innehåller 50 mg kloroprokainhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt:

1 ml lösning innehåller 2,8 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning.

Lösningens pH är 3,0–4,0.

Lösningens osmolalitet är 270–300 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Spinalanestesi hos vuxna vid kirurgiska ingrepp som planeras vara högst 40 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

Doseringen varierar från fall till fall och ska fastställas individuellt. När dosen bestäms ska patientens fysiska tillstånd och samtidig administrering av andra läkemedel beaktas.

Rekommenderade doser gäller för vuxna med medellängd och medelvikt (cirka 70 kg) för att uppnå effektiv blockad med en enda administrering. Det finns stora individuella variationer när det gäller effektens omfattning och varaktighet. Anestesiläkarens erfarenhet samt kännedom om patientens allmäntillstånd är avgörande för att kunna fastställa dosen.

Följande riktlinjer gäller för dosering:

Dosering hos vuxna

<i>Omfattning av sensorisk blockad: T10</i>	<i>ml</i>	<i>mg</i>	<i>Genomsnittlig verkningstid (minuter)</i>
	4	40	80
	5	50	100

Maximal rekommenderad dos är 50 mg (= 5 ml) kloroprokainhydroklorid. Verknings tiden är dosberoende.

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 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

Intratekal användning.

Ampres ska injiceras intratekalt i det intervertebrala rummet L2/L3, L3/L4 och L4/L5.

Hela dosen ska injiceras långsamt efter att en mycket liten mängd cerebrospinalvätska först aspirerats för att bekräfta korrekt position. Patientens vitala funktioner ska kontrolleras mycket noggrant medan kontinuerlig verbal kontakt med patienten upprätthålls.

För engångsbruk.

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 spinalanestesi (t.ex. dekompenenserad hjärtsvikt, hypovolemisk chock) 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)
- allvarliga problem med hjärtats retledning
- svår anemi
- patienter med pågående antikoagulantibehandling eller med medfödda eller förvärvade blödningsrubbningsrubbningar.

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).
- Hos patienter med akut porfyri ska Ampres endast ges när en tvingande indikation för dess användning föreligger, då Ampres möjligen kan framkalla porfyri. Lämpliga försiktighetsåtgärder ska vidtas för alla patienter med porfyri.
- 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.

Hos högriskpatienter rekommenderas att deras allmäntillstånd förbättras före ingreppet.

En sällsynt, men allvarlig biverkning vid spinalanestesi är hög eller total spinalblockad med åtföljande kardiovaskulär och respiratorisk depression. Kardiovaskulär depression framkallas av omfattande blockad av sympatiska nervsystemet som kan orsaka svår hypotension och bradykardi, till och med hjärtstillestånd. Andningsdepression framkallas av blockad av andningsmuskulatur och diafragma.

I synnerhet hos äldre patienter finns en ökad risk för hög eller total spinalblockad, därför ska dosen av anestetika minskas.

Särskilt hos äldre patienter kan artärtrycket oväntat sjunka som en komplikation av spinalanestesi.

I sällsynta fall kan neurologisk skada uppkomma efter spinalanestesi som kännetecknas av parestesi, känselbortfall, motorisk svaghet, paralyt, cauda equina-syndrom och permanent neurologisk skada. Emellanåt kvarstår dessa symtom.

Det finns inga belägg för att neurologisk sjukdom, såsom multipel skleros, hemiplegi, paraplegi eller neuromuskulära sjukdomar, kan påverkas negativt av spinalanestesi. Likväl ska det användas med försiktighet. Noggrann utvärdering av risk-nyttaförhållandet rekommenderas före behandling.

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos (maximal dos om 5 ml Ampres), d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

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 cerebrovaskulära 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.

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 kloropropain/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 spinalanestesi. Biverkningarna som orsakas av läkemedlet är svåra att särskilja från de fysiologiska effekterna av nervblockaden (t.ex. sänkning av artärtryck, bradykardi, tillfällig urinretention), från direkta effekter av injektionen (t.ex. spinalt hematoma), från indirekta effekter av injektionen (t.ex. meningit) eller från effekter som orsakas av läckage av cerebrospinalvätska (t.ex. postspinal huvudvärk).

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).

<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 (ryggvärk, huvudvärk, darningar 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, spinal blockad av varierande grad (inklusive total spinal blockad), hypotension till följd av spinal blockad, förlust av blås- och tarmkontroll, förlust av känslan i perineum och sexuell funktion, araknoidit, ihållande motoriska, sensoriska och/eller autonoma (sfinkterkontroll) brister i vissa lägre spinala segment med långsam återhämtning (flera månader), cauda equina-syndrom och bestående neurologisk skada	
<i>Ögon</i>				
			dubbelseende	
<i>Hjärtat</i>				
			arytmi, myokarddepression, hjärtstillestånd (risken är högre vid användning av höga doser eller vid oavsiktlig intravaskulär injektion)	
<i>Blodkärl</i>				
hypotension		bradykardi, hypertension, lågt blodtryck som stiger vid höga doser		
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>				
			andningssvikt	
<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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

4.9 Överdoser

Vid intratekal administrering av rekommenderade doser är det osannolikt att Ampres ger upphov till koncentrationer i plasma som kan orsaka systemisk toxicitet.

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
- om patienten placerats i fel ställning
- vid hög spinalanestesi (påtaglig sänkning av artärtrycket).

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 spinal administrering inträder effekten mycket snabbt (9,6 minuter \pm 7,3 minuter vid en dos om 40 mg och 7,9 minuter \pm 6,0 minuter vid en dos om 50 mg) och anestesi kan vara upp till 100 minuter.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Ampres för alla grupper av den pediatrika populationen för spinalanestesi.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Koncentrationen i plasma är försumbar vid intratekal 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 β -dietylaminoetanol och 2-kloro-4-aminobensoesyra.

In vitro är halveringstiden för kloroprokain i plasma 21 ± 2 sekunder hos vuxna män och 25 ± 1 sekunder hos vuxna kvinnor. Hos nyfödda är halveringstiden i plasma 43 ± 2 sekunder *in vitro*. Hos kvinnor har halveringstider i plasma om $3,1 \pm 1,6$ minuter uppmätts *in vivo*.

Eliminering

Metaboliterna β -dietylaminoetanol och 2-kloro-4-aminobensoesyra utsöndras av njurarna i urinen.

Farmakokinetik i ryggraden

Eliminering av kloroprokain från cerebrospinalvätska sker enbart genom diffusion och vaskulär absorption, antingen i nervvävnad i intratekalrummet eller efter att ha passerat dura längs koncentrationsgradienten mellan cerebrospinalvätska och epiduralrummet. Följaktligen är kloroprokain föremål för vaskulär absorption. Absorptionshastigheten påverkas främst av lokalt blodflöde och konkurrerande bindning till lokala vävnader, men inte av enzymatisk hydrolys i cerebrospinalvätska. Hos patienter med brist på kolinesteras är det rimligt att förvänta sig att maximal koncentration av kloroprokain i plasma är mycket låg efter intratekal injektion. Clearance av kloroprokain från cerebrospinalvätska genom diffusion längs dura in i epiduralrummet och påföljande systemisk absorption försämras eventuellt inte i kliniskt signifikant grad.

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-kloroprokain.

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 ampullen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar och färglös ampull av typ I glas.
Kartong med 10 ampuller som var och en innehåller 5 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

36307

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