

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ampres 10 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 10 mg klorprokainhydroklorid.

Én ampulle med 5 ml oppløsning inneholder 50 mg klorprokainhydroklorid.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

1 ml oppløsning inneholder 2,8 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs oppløsning.

pH: 3,0 – 4,0

Osmolalitet: 270 – 300 mOsm/kg

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Spinalanestesi hos voksne, der planlagt kirurgisk prosedyre ikke varer lengre enn 40 minutter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Utstyr, legemidler og personell som er i stand til å håndtere en akutsituasjon, f.eks. opprettholdelse av frie luftveier og administrering av oksygen, må være tilgjengelig i umiddelbar nærhet. Dette fordi det i sjeldne tilfeller er rapportert alvorlige reaksjoner etter bruk av lokalanestetika, noen ganger med fatalt utfall, også der pasienten ikke tidligere har vist overfølsomhet. Ansvarlig lege må sørge for nødvendige tiltak for å unngå intravaskulær injeksjon, og skal være fullt opplært i å håndtere akutsituasjoner og gjenoppliving for å kunne forhindre og behandle bivirkninger og komplikasjoner ved prosedyren.

Dosering

Dosering må tilpasses individuelt på grunnlag av karakteristika ved hvert enkelt tilfelle. Ved fastsettelse av dosen må pasientens fysiske tilstand og samtidig administrering av andre legemidler tas med i vurderingen.

De anbefalte dosene gjelder for voksne med gjennomsnittlig høyde og vekt (ca. 70 kg) for å oppnå effektiv blokkade med én enkelt administrering. Det er store individuelle forskjeller med hensyn på omfang og varighet av effekten. Anestesilegens erfaring og kunnskap om pasientens allmenntilstand er viktig for fastsettelse av dosen.

Følgende retningslinjer gjelder for dosering:

Voksne

Omfang av sensorisk blokade: T10	ml	mg	Gjennomsnittlig varighet av effekten (minutter)
	4	40	80
	5	50	100

Maksimal anbefalt dose er 50 mg (5 ml) klorprokainhydroklorid.
Varigheten av effekten er doseavhengig.

Spesielle populasjoner

Legens erfaring og kunnskap om pasientens fysiske tilstand er viktig for fastsettelse av dosen. Det anbefales å redusere dosen hos pasienter med nedsatt allmenntilstand.

Redusert dose er også indisert hos pasienter som samtidig har andre sykdommer (f.eks. vaskulær okklusjon, arteriosklerose, diabetisk polyneuropati).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Ampres hos barn og ungdom har ennå ikke blitt fastslått.

Det finnes ingen tilgjengelige data (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Til intratekal bruk

Ampres injiseres intratekalt inn i det intervertebrale rom L2/L3, L3/L4 og L4/L5.

Hele dosen skal injiseres langsomt, etter først å ha aspirert en minimumsmengde CSF for å bekrefte korrekt posisjon. Pasientens vitale funksjoner skal overvåkes svært nøye, og kontinuerlig verbal kontakt opprettholdes.

Til engangsbruk.

Legemidlet skal inspiseres visuelt før bruk. Kun klare oppløsninger som ikke inneholder partikler skal brukes. Intakt emballasje skal ikke autoklaveres om igjen.

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffet, legemidler som er estere av PABA (paraaminobenzosyre) andre lokalanestetika av estertypen eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- generelle og spesifikke kontraindikasjoner ved spinalanestesi skal tas i betraktning, uavhengig av hvilket anestetikum som brukes (f.eks. dekompenstert hjertesvikt, hypovolemisk sjokk)
- intravenøs regionalanestesi (anestesimidlet gis inn i en kroppsdel (arm eller bein) og begynner å virke mens tourniqueten holder legemidlet innenfor det ønskede området)
- alvorlige problemer med hjertets ledningsevne
- alvorlig anemi
- pasienter som bruker antikoagulanter eller har medfødt eller ervervet blødningsforstyrrelse

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Enkelte pasienter krever spesiell oppmerksomhet for å redusere risikoen for alvorlige bivirkninger, selv når perifer nerveblokade (lokoregional anestesi) er det optimale valget ved det kirurgiske inngrepet:

- Pasienter med fullstendig eller delvis hjerteblokk, siden lokalanestetika kan hemme hjertets ledningsevne.
- Pasienter med høygradig hjertedekompensasjon.
- Pasienter med fremskreden lever- eller nyreskade.
- Eldre pasienter og pasienter med nedsatt allmenntilstand.
- Pasienter som behandles med antiarytmika klasse III (f.eks. amiodaron). Disse pasientene bør overvåkes nøye og EKG-overvåking bør utføres fordi effekter på hjertet kan oppstå (se pkt. 4.5).

- Hos pasienter med akutt porfyri bør Ampres kun administreres dersom det er strengt nødvendig, fordi Ampres potensielt kan utløse porfyri. Det bør tas egnede forholdsregler hos alle pasienter med porfyri.
- Siden lokalanestetika av estertypen hydrolyseres av plasmakolinesterase som produseres i leveren, skal klorprokain brukes med forsiktighet hos pasienter med fremskreden leversykdom.
- Pasienter med genetisk mangel på plasmakolinesterase.

Det er nødvendig å sikre pålitelig venøs tilgang.

Hos høyrisikopasienter bør allmenntilstanden bedres før intervensjon.

En sjelden, men alvorlig bivirkning av spinalanestesi er høy eller total spinalblokkade, med påfølgende kardiovaskulær og respiratorisk depresjon. Kardiovaskulær depresjon induseres av utvidet blokkade av det sympatiske nervesystemet, noe som kan indusere alvorlig hypotensjon og bradykardi inntil hjertestans. Respiratorisk depresjon induseres av blokkade av både respiratorisk muskulatur og diafragma.

Spesielt hos eldre pasienter er det økt risiko for høy eller total spinalblokkade, og det er derfor anbefalt å redusere dosen av anestetika.

Spesielt hos eldre pasienter kan et uventet fall i arterielt trykk oppstå som en komplikasjon ved spinalanestesi.

Nevrologisk skade kan oppstå i sjeldne tilfeller etter spinalanestesi, manifestert som parestesi, manglende sanseførmelse, motorisk svakhet, paralyse, cauda equina-syndrom og permanent nevrologisk skade. Symptomene kan av og til vedvare.

Det er ingen mistanke om at nevrologiske sykdommer som multippel sklerose, hemiplegi, paraplegi eller nevromuskulære sykdommer, påvirkes negativt av spinalanestesi. Likevel bør legemidlet brukes med forsiktighet. Nøyte vurdering av nytte/risikoforholdet anbefales før behandling igangsettes.

Ved utilsiktet intravaskulær injeksjon kan alvorlig systemisk toksisitet oppstå umiddelbart (se pkt. 4.9).

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose (maksimal dose tilsvarer 5 ml Ampres), og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig administrering av vasopressorer (f.eks. til behandling av hypotensjon forbundet med obstetrisk blokkade) og legemidler av ergottypen som har oksytocineffekt kan medføre alvorlig, vedvarende hypertensjon eller cerebrovaskulære hendelser.

Paraaminobenzosyre-metabolitten av klorprokain hemmer virkningen av sulfonamider. Klorprokain bør derfor ikke brukes ved tilstander der legemidler med sulfonamider benyttes.

Ingen studier er utført på interaksjoner mellom klorprokain og antiarytmika klasse III (f.eks. amiodaron), men forsiktighet må også utvises i dette tilfellet (se også pkt. 4.4).

Kombinasjon av ulike lokalanestetika inducerer ytterligere effekter som påvirker det kardiovaskulære systemet og sentralnervesystemet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn på effekter på graviditet og fosterutvikling (se pkt. 5.3).

Ampres er derfor ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Bruk av Ampres under graviditet skal kun vurderes dersom forventet nytte av behandling for moren oppveier mulig risiko for fosteret. Dette utelukker ikke bruk av Ampres til obstetrisk anestesi.

Amming

Det er ukjent om klorprokain/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Ampres skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Fertilitetsstudier er ikke utført.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ampres har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Legen skal i hvert enkelt tilfelle avgjøre om pasienten kan kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Mulige bivirkninger ved bruk av Ampres tilsvarer vanligvis bivirkningene for andre lokalanestetika av estertypen til spinalanestesi. Bivirkningene forårsaket av legemidlet er vanskelig å skille fra de fysiologiske effektene av nerveblokaden (f.eks. redusert arterielt trykk, bradykardi, forbigående urinretensjon), fra direkte effekter (f.eks. spinalt hematoma) eller indirekte effekter (f.eks. meningitt) av injeksjonen eller fra effekter grunnet tap av cerebrospinalvæske (f.eks. postspinal hodepine).

Bivirkningstabell

Bivirkningene i tabell 1 nedenfor er klassifisert i henhold til organklasser. Frekvensen av bivirkningene nedenfor er definert ved bruk av følgende konvensjon:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

<u>Svært vanlige</u>	<u>Vanlige</u>	<u>Mindre vanlige</u>	<u>Sjeldne</u>	<u>Svært sjeldne</u>
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>				
			allergiske reaksjoner som skyldes overfølsomhet for lokalanestetika, karakterisert ved tegn som urtikaria, kløe, erytem, angioødem med mulig luftveisobstruksjon (inkludert larynksødem), takykardi, nysing, kvalme, oppkast, svimmelhet, synkope, overdreven svetting, økt temperatur og mulige anafylaktoide symptomer (inkludert alvorlig hypotensjon)	
<i>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</i>				
	komplikasjoner ved anestesi			
<i>Nevrologiske sykdommer</i>				
	angst, rastløshet, parestesi, svimmelhet	tegn og symptomer på toksisitet i sentralnervesystemet (ryggsmerter, hodepine, skjelvinger som kan utvikles til kramper, kramper, cirkumoral parestesi, nummenhet i tungen, hørselsproblemer, synsforstyrrelser, uskarpt syn, skjelving, tinnitus, talevansker, besvimelse)	nevropati, døsighet som fører til bevisstløshet og pustestans, spinalblokkade av ulik grad, (inkludert total spinalblokkade), hypotensjon etter spinalblokkade, manglende blære- og tarmkontroll, manglende perineal følelse og seksualfunksjon, araknoiditt, vedvarende motorisk, sensorisk og/eller autonom (sphinkterkontroll) mangel i enkelte lavere spinalsegmenter med langsom rekonvalesens (flere måneder), cauda	

			equina-syndrom og permanent nevrologisk skade	
<i>Øyesykdommer</i>				
			diplopi	
<i>Hjertesykdommer</i>				
			arytmi, nedsatt hjertefunksjon, hjertestans (risikoen er økt ved høye doser eller utilsiktet intravaskulær injeksjon)	
<i>Karsykdommer</i>				
hypotensjon		bradykardi, hypertensjon, hypotensjon på grunn av høye doser		
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>				
			respiratorisk depresjon	
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>				
kvalme	oppkast			

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ikke sannsynlig at Ampres gitt i anbefalte doser til intratekal administrering vil føre til plasmanivåer som gir systemisk toksisitet.

Akutt systemisk toksisitet

Systemiske bivirkninger har metodiske (i forbindelse med bruk), farmakodynamiske eller farmakokinetiske årsaker og gjelder sentralnervesystemet og det kardiovaskulære systemet.

Iatrogene bivirkninger forekommer:

- etter injeksjon av en stor mengde oppløsning
- etter en utilsiktet injeksjon inn i en blodåre
- grunnet feil posisjon av pasienten
- grunnet høyt nivå av spinalanestesi (markant fall i arterielt trykk)

Ved utilsiktet intravenøs administrering vil toksisk effekt oppstå innen 1 minutt. Intravenøs LD50 for klorprokainhydroklorid er 97 mg/kg hos mus, 65 mg/kg hos marsvin og <30 mg/kg hos hund, som tilsvarer humane doser på henholdsvis 7,9 mg/kg, 14,1 mg/kg og <16,7 mg/kg. Subkutan LD50 for klorprokainhydroklorid hos mus er 950 mg/kg, som tilsvarer en human dose på 77,2 mg/kg.

Tegn på overdosering kan klassifiseres som to ulike sett av symptomer som er forskjellig med hensyn til egenskaper og intensitet:

Symptomer som påvirker sentralnervesystemet

De første symptomene er vanligvis parestesi i munnen, nummenhet i tungen, være forstumlet, hørselsproblemer og tinnitus. Synsforstyrrelser og muskelkontraksjoner er mer alvorlig og innleder et generalisert krampeanfall. Disse tegnene må ikke feiltolkes som nevrotisk atferd. Bevisstløshet og tonisk-klonisk anfall kan deretter forekomme, og varer vanligvis fra få sekunder opp til få minutter. Krampe etterfølges umiddelbart av hypoksi og økt nivå av karbondioksid i blodet (hyperkapni), som tilskrives økt muskelaktivitet forbundet med respirasjonsproblemer. I alvorlige tilfeller kan pustestans forekomme. Acidose og/eller hypoksi forsterker toksiske effekter av lokalanestetika.

Reduksjon eller forbedring av symptomer som påvirker sentralnervesystemet kan tilskrives redistribusjon av lokalanestetika utenfor sentralnervesystemet, med påfølgende metabolisme og utskillelse. Regresjon kan være rask, med mindre det er brukt svært store mengder.

Kardiovaskulære symptomer

I alvorlige tilfeller kan kardiovaskulær toksisitet oppstå. Hypotensjon, bradykardi, arytmier og også hjertestans kan oppstå ved høy systemisk konsentrasjon av lokalanestetika.

De første tegnene på toksiske symptomer som påvirker sentralnervesystemet innleder vanligvis toksiske, kardiovaskulære effekter. Dette gjelder ikke pasienter under generell anestesi eller som er kraftig sedert med legemidler som benzodiazepiner eller barbiturater.

Behandling av akutt systemisk toksisitet

Følgende tiltak skal igangsettes umiddelbart:

- Avbryte administrering av Ampres.
- Sikre tilstrekkelig tilgang på oksygen: åpne luftveier, administrering av oksygen, kunstig ventilering (intubering), hvis nødvendig.
- Ved eventuell kardiovaskulær depresjon må sirkulasjonen stabiliseres.

Dersom det oppstår kramper som ikke forsvinner spontant i løpet av 15-20 sekunder, anbefales administrering av et intravenøst antikonvulsivum.

Sentraltvirkende analeptika er kontraindisert ved forgiftning forårsaket av lokalanestetika!

Ved alvorlige komplikasjoner anbefales assistanse fra lege spesialisert innen akuttmedisin og gjenopplivning (f.eks. anestesilege).

Hos pasienter med genetisk betinget mangel på kolinesterase i plasma kan det gis en intravenøs lipidoppløsning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Lokalanestetika, estere av aminobenzosyre,
ATC-kode: N01B A04

Klorprokain er et lokalanestetikum av estertypen. Klorprokain blokkerer dannelse og ledning av nerveimpulser, antakelig ved å øke terskelen for elektrisk eksitasjon i nerven, ved å redusere overføring av nerveimpulser og ved å redusere hastigheten av økning i aksjonspotensialet.

Tid til effekt ved spinal administrering er svært kort (9,6 minutter $\pm$ 7,3 minutter ved en dose på 40 mg; 7,9 minutter $\pm$ 6,0 minutter ved en dose på 50 mg), og varighet av anestesi kan vært opptil 100 minutter.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Ampres i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved spinalanestesi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon og distribusjon

Plasmakonsentrasjonen skal være ubetydelig ved intratekal bruk.

Biotransformasjon

Klorprokain metaboliseres raskt i plasma ved hydrolyse av esterbindingen av pseudokolinesterase.

Denne prosessen kan bremses ved mangel på pseudokolinesterase.

Hydrolyse av klorprokain resulterer i dannelse av β -dietylaminøtanol og 2-klor-4-aminobenzosyre.

In vitro plasmahalveringstid for klorprokain hos voksne er 21 ± 2 sekunder for menn og 25 ± 1

sekunder for kvinner. *In vitro* plasmahalveringstid hos nyfødte er 43 ± 2 sekunder. Hos kvinner er det

målt plasmahalveringstider *in vivo* på $3,1 \pm 1,6$ minutter.

Eliminasjon

Metabolittene β -dietylaminøetanol og 2-klor-4-aminobenzosyre utskilles via nyrene i urin.

Farmakokinetikk i ryggraden

Eliminasjon av klorprokain fra cerebrospinalvæsken skjer kun ved diffusjon og vaskulær absorpsjon, enten i nervevev i det intratekale rom eller ved kryssing av dura langs med konsentrasjonsgradienten mellom cerebrospinalvæsken og det epidurale rom. Klorprokain absorberes dermed vaskulært. De viktigste faktorene som bestemmer absorpsjonshastigheten er lokal blodstrøm og konkurrerende binding til lokalt vev, men ikke enzymatisk hydrolyse i cerebrospinalvæsken. Hos pasienter med kolinesterasemangel er det rimelig å forvente svært lave maksimale plasmakonsentrasjoner av klorprokain etter intratekal injeksjon. Clearance av klorprokain fra cerebrospinalvæsken ved diffusjon gjennom dura inn i det epidurale rom og deretter systemisk absorpsjon blir ikke redusert i klinisk signifikant grad.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

For akutt toksisitet av 2-klorprokain etter intravenøs bruk, se pkt. 4.9.

Prekliniske studier er utført ved spinal administrering. I prekliniske studier ble det bare observert bivirkninger ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans.

Ingen dyrestudier er utført med klorprokain for å evaluere karsinogent potensial og reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Gentoksisitetsstudier av 2-klorprokain *in vitro* ga ingen holdepunkter for relevant mutagent eller klastogent potensial.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Saltsyre 3,7 % (til pH-justering)

Natriumklorid

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år

Legemidlet skal brukes umiddelbart etter anbrudd.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses. Oppbevar ampullene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ampuller av klart, fargeløst glass type I.

Eske med 10 ampuller som hver inneholder 5 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Tyskland

Postadresse:
34209 Melsungen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

18-12412

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11.05.2020

10. OPPDATERINGSDATO

11.05.2020