

1. juli 2020

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ampres, injektionsvæske, opløsning 20 mg/ml**

**0. D.SP.NR.**

31308

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ampres

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 20 mg chlorprocainhydrochlorid.

1 ampul med 20 ml opløsning indeholder 400 mg chlorprocainhydrochlorid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

1 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 1,85 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning.

Opløsningens pH ligger mellem 2,7 og 4,0.

Opløsningens osmolalitet ligger mellem 250-300 mOsm/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Perineural anæstesi (perifer nerveblokade) ved kortvarige operationer (ikke længere end 60 minutter).

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Udstyr og lægemidler til monitorering og genoplivning samt personale, der er trænet i dets anvendelse, f.eks. at sikre frie luftveje og give ilt, skal være til rådighed, da der i sjældne tilfælde er rapporteret om alvorlige reaktioner, i nogle tilfælde med dødelig udgang, efter anvendelse af lokalbedøvende midler, selv hos patienter uden overfølsomhed i anamnesen. Den ansvarlige læge bør tage de nødvendige forholdsregler for at forhindre intravaskulær injektion og skal være fuldt uddannet i akutmedicin og genoplivning for at være i stand til at forebygge og behandle bivirkninger og operationskomplikationer.

Dosering

Chlorprocains virkningsvarighed er dosisafhængig. Den laveste dosis, der giver en tilstrækkelig blokade, bør anvendes.

Dosering fastlægges individuelt og varierer afhængigt af anæstesiteknik, vævenes vaskularisering, anæstetisk dybde og den nødvendige grad af muskelrelaksation, anæstesiens varighed, patientens fysiske tilstand og samtidig brug af andre lægemidler.

Følgende tabel er en doseringsvejledning for de mere almindelige blokader:

*Dosering hos voksne*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Anæstetisk indgreb** | **Volumen (ml)** | **Samlet dosis (mg)** |
| Større nerveblokader\*  Aksillær blokade  Plexus brachialis blokade  Femoral blokade  Iskias blokade | 15-40  20  30-40  15-30  20-30 | 300-800  400  600-800  300-600  400-600 |
| Mindre nerveblokader  Peribulbar blokade  Infraorbital blokade | 0,5-5  5  0,5-1 | 10-100  100  10-20 |

\* Ved større nerveblokader kan der kun gives dosisanbefalinger for aksillær blokade. Der er på nuværende tidspunkt ingen erfaring med specifikke dosisanbefalinger for andre typer blokade og doseringen må fastlægges individuelt.

Den maksimalt anbefalede dosis hos voksne er 11 mg/kg, men må ikke overstige en total maksimumdosis på 800 mg (= 40 ml) chlorprocainhydrochlorid.

*Særlige populationer*

Anæstesilægens erfaring og kendskab til patientens fysiske tilstand er vigtig, når dosis fastsættes. Dosis bør reduceres hos patienter med påvirket almentilstand.

Hos ældre patienter med eksisterende sygdomme (f.eks. vaskulær okklusion, arteriosclerose, diabetisk polyneuropati) er en reduceret dosis ligeledes indiceret.

*Pædiatrisk population*

Ampres sikkerhed og virkning hos børn og unge er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data (se pkt. 5.1).

Administration

*Perineural anvendelse (perifer nerveblokade)*

Chlorprocain kan indgives som én enkelt dosis.

Lægemidlet skal kontrolleres visuelt før brug. Opløsningen må kun anvendes, hvis den er klar og forholdsvis fri for partikler. Den intakte beholder må ikke gen-autoklaveres.

**4.3 Kontraindikationer**

* overfølsomhed over for det aktive stof, lægemidler tilhørende estergruppen af parabenzoesyre, andre lokalanæstetika af estertypen eller overfor et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* generelle og specifikke kontraindikationer for perineural anæstesi (PNB) bør tages i betragtning, uanset hvilken lokalbedøvelse der anvendes
* intravenøs regionalanæstesi (anæstetika indgives i ekstremiteten, får lov til virke og isoleres i det ønskede område med en årepresse)
* hypovolæmi
* alvorlige problemer med hjerteledningen.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Særlig opmærksomhed er påkrævet hos nogle patienter for at reducere risikoen for alvorlige bivirkninger, selvom lokoregional anæstesi er den optimale anæstesimetode for det kirurgiske indgreb:

* Patienter med fuldstændigt eller delvist AV-blok, da lokalanæstetika kan undertrykke myokardiets ledningsevne.
* Patienter med høj grad af dekompenseret hjertesvigt.
* Patienter med fremskreden lever- eller nyreskade.
* Ældre patienter og patienter i dårlig almentilstand.
* Patienter i behandling med anti-arytmika klasse III (f.eks. amiodaron) bør være under tæt overvågning og EKG-monitorering, da hjertepåvirkninger kan være additive (se pkt. 4.5).
* Chlorprocain bør anvendes med forsigtighed hos patienter med fremskreden leversygdom, da lokalanæstetika af estertypen hydrolyseres af plasmakolinesterase produceret i leveren.
* Patienter med genetisk betinget plasmakolinesterase-mangel.

Det er påkrævet at anlægge en velegnet venøs adgang.

Der skal udvises forsigtighed for at undgå injektion i inflammerede områder.

I tilfælde af utilsigtet intravaskulær injektion kan alvorlig systemisk toksicitet opstå omgående (se pkt. 4.8 og 4.9).

Det anbefales at forbedre den almene tilstand hos høj-risiko patienter før indgrebet.

En sjælden, men alvorlig bivirkning af lokoregional anæstesi (PNB) er perifer nerveskade forårsaget af utilsigtet skade på anatomiske strukturer af kanylespidsen. De fleste nerveskader er forbigående og er ofte subkliniske, eller viser sig som mild mononeuropati. Nerveskader medfører sjældent permanent nerveskade.

Der er efter markedsføring blevet rapporteret om kondrolyse hos patienter, der modtog postoperativ intraartikulær infusion med lokalanæstetika efter artroskopi og andre kirurgiske indgreb, hvilket ikke er en godkendt indikation.

Øjenkirurgi: Ved brug af lokalanæstetika til retrobulbar blokade kan corneas følesans ikke anvendes til at afgøre om patienten er klar til operation. Dette skyldes at fuldstændig mangel på følesans i cornea typisk går forud for den klinisk accepterede grad af okulær akinesi.

Chlorprocain og dets metabolitter udskilles i betydelig grad via nyrerne, og risikoen for toksiske reaktioner overfor dette lægemiddel er større hos patienter med nedsat nyrefunktion. På grund af øget sandsynlighed for nedsat nyrefunktion hos ældre patienter, skal der udvises forsigtighed ved valg af dosis hos ældre. Det kan ligeledes være nyttigt at overvåge nyrefunktionen.

Dette lægemiddel indeholder 37 mg natrium pr. 20 ml hætteglas, svarende til 1,85 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Samtidig administration af vasopressorer (f.eks. til behandling af hypotension i forbindelse med obstetrisk blokade) og oxytociske lægemidler af ergot-typen kan forårsage alvorlig, vedvarende hypertension eller cerebrovaskulære hændelser.

Chlorprocains metabolit paraminobenzoesyre hæmmer virkningen af sulfonamider. Derfor bør chlorprocain ikke anvendes hos patienter, der er i behandling med sulfonamider.

Der er ikke udført interaktionsstudier mellem chlorprocain og antiarytmika klasse III (f.eks. amiodaron), men der skal ligeledes udvises forsigtighed (se pkt. 4.4).

Kombinationen af forskellige lokalanæstetika udløser additive virkninger, der påvirker det kardiovaskulære system og CNS.

Samtidig anvendelse af kolinesterasehæmmere såsom antimyastenika, cyclophosphamid og echotiofat kan hæmme metabolismen af chlorprocain og føre til øget risiko for toksicitet.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår påvirking af graviditet og fosterudvikling (se pkt. 5.3). Ampres bør derfor ikke anvendes under graviditet eller til kvinder i den fertile alder, der ikke anvender kontraception. Anvendelse af Ampres til gravide kvinder bør kun overvejes, hvis fordelen for moderen opvejer den potentielle risiko for fosteret. Dette udelukker imidlertid ikke anvendelsen af Ampres til obstetrisk anæstesi.

Amning

Det er ukendt, om chlorprocain/metabolitter udskilles i modermælk. Det bør besluttes om amning skal ophøre, eller om behandling med Ampres skal ophøre, set ud fra fordelen ved amning af barnet og fordelen ved behandling for moderen.

Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsundersøgelser.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning

Ampres påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Lægen er ansvarlig for at beslutte om den enkelte patient kan føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Opsummering af sikkerhedsprofilen

De mulige bivirkninger for Ampres svarer generelt til bivirkningerne for andre lokalanæstetika til regionalanæstesi af estertypen. Disse bivirkninger er generelt dosis-relaterede og kan skyldes hurtig absorption fra injektionsstedet, nedsat tolerance eller utilsigtet intravaskulær injektion af lokalanæstetika. Utilsigtet subarachnoidal injektion ved nerveblokade tæt på rygsøjlen (hovedsageligt i hoved – og halsområder) kan udover systemisk dosisrelateret toksicitet resultere i nedsat ventilering eller apnø. Bivirkninger forårsaget af selve lægemidlet er vanskelige at adskille fra de fysiologiske virkninger af nerveblokaden (f.eks. hypotension, bradykardi), reaktioner forårsaget direkte (f.eks. nerveskade) eller indirekte (f.eks. nerveinflammation) fra kanylepunkturen.

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne, der er anført i tabellen nedenfor, er inddelt efter systemorganklasse og hyppigheden er defineret i henhold til følgende konvention:

Meget almindelig (≥1/10), Almindelig (≥1/100 til <1/10), Ikke almindelig (≥1/1000 til <1/100), Sjælden (≥1/10.000 til <1/1000), Meget sjælden (<1/10.000), Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Immunsystemet* | | | | |
|  |  |  | Allergiske reaktioner som følge af overfølsomhed over for lokalanæstetika med symptomer som urticaria, pruritus, erytem, angioneurotisk ødem med mulig luftvejsobstruktion (inklusive larynxødem), takykardi, nysen, kvalme, opkastning, svimmelhed, synkope, øget svedtendens, forhøjet temperatur og muligvis anafylaktoid reaktion (inklusive alvorlig hypotension) |  |
| *Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer* | | | | |
|  | Anæstetiske komplikationer |  |  |  |
| *Nervesystemet* | | | | |
|  | Angst, rastløshed, paræstesi, svimmelhed | Symptomer på CNS-toksicitet (tremor der muligvis udvikler sig til krampeanfald, krampeanfald, circumoral paræstesi, følelsesløshed i tungen, høreproblemer, synsforstyrrelser, sløret syn, rysten, tinnitus, taleforstyrrelser, bevidstløshed) | Neuropati, døsighed der udvikler sig til bevidstløshed og respirationsstop, tab af blære- og tarmkontrol, tab af perineal følsomhed og seksual-funktion, samt permanent neurologisk skade |  |
| *Øjne* | | | | |
|  |  |  | Diplopi |  |
| *Hjerte* | | | | |
|  |  | Bradykardi | Arytmi, myokardiedepression, hjertestop (risikoen er forhøjet ved høje doser eller utilsigtet intravaskulær injektion) |  |
| *Vaskulære sygdomme* | | | | |
| Hypotension |  | Hypertension, hypotension grundet høje doser |  |  |
| *Luftveje, thorax og mediastinum* | | | | |
|  |  |  | Dyspnø |  |
| *Mave-tarm-kanalen* | | | | |
| Kvalme | Opkastning |  |  |  |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Ved den anbefalede dosering er det usandsynligt, at Ampres ved perineural administration vil fremkalde plasmakoncentrationer, der er i stand til at forårsage systemisk toksicitet (se pkt. 5.2).

Akut systemisk toksicitet

Systemiske bivirkninger med effekt på centralnervesystemet og kredsløbet er af metodisk (grundet håndteringen), farmakodynamisk eller farmakokinetisk oprindelse.

Iatrogene bivirkninger opstår:

* efter injektion af store mængder opløsning
* på grund af utilsigtet injektion i en blodåre

I tilfælde af utilsigtet intravenøs administration, indtræffer den toksiske virkning indenfor 1 minut. LD50 for intravenøs chlorprocain hydrochlorid er 97 mg/kg i mus, 65 mg/kg i marsvin og <30 mg/kg i hunde, svarende til tilsvarende humane doser på henholdsvis 7,9 mg/kg, 14,1 mg/mg og <16,7 mg/kg. LD50 for subkutan chlorprocain hydrochlorid er 950 mg/kg i mus, svarende til en tilsvarende human dosis på 77,2 mg/kg.

Tegn på overdosering kan klassificeres ud fra to forskellige typer af symptomer, som adskiller sig fra hinanden i kvalitet og intensitet:

Symptomer der påvirker centralnervesystemet

Generelt er de første symptomer paræstesi omkring munden, følelsesløshed i tungen, forvirring, høreforstyrrelser og tinnitus. Synsforstyrrelser og muskeltrækninger er mere alvorlige og indtræder før generaliserede kramper. Disse tegn må ikke forveksles med neurotisk adfærd. Bevidstløshed og tonisk-klonisk krampe kan indtræde efterfølgende og vare fra nogle få sekunder til få minutter. Hypoksi og øget koncentration af kuldioxid i blodet (hyperkapni) indtræder hurtigt efter krampeanfaldene på grund af øget muskelaktivitet i forbindelse med respirationsproblemer. I alvorlige tilfælde kan respirationsstop indtræde. Acidose og/eller hypoksi potenserer de toksiske virkninger af lokalanæstetika.

Restitution indtræder ved redistribution af lokalanæstetikummet fra centralnervesystemet og efterfølgende metabolisme og udskillelse. Restitution kan indtræde hurtigt, medmindre der er injiceret store mængder af lægemidlet.

Kardiovaskulære symptomer

Kardiovaskulær toksicitet kan forekomme i alvorlige tilfælde. Hypotension, bradykardi, arytmi og hjertestop kan opstå som følge af høj systemisk koncentration af lokalanæstetika.

De første symptomer på toksicitet i centralnervesystemet opstår som oftest før de toksiske kardiovaskulære virkninger, medmindre patienten er under generel anæstesi eller kraftigt sederet med lægemidler som f.eks. benzodiazepiner eller barbiturater.

Behandling af akut systemisk toksicitet

Følgende tiltag skal omgående igangsættes:

* Administration af Ampres skal afbrydes
* Sikring af tilstrækkelig ilttilførsel: luftvejene skal holdes frie, ilt skal administreres, kunstig ventilation (intubering) hvis nødvendigt.
* I tilfælde af kardiovaskulær depression skal kredsløbet stabiliseres.

Hvis der optræder kramper, og de ikke forsvinder spontant indenfor 15-20 sekunder, anbefales det at administrere et intravenøst antikonvulsivum.

Analeptika med central virkning er kontraindiceret ved forgiftning forårsaget af lokalanæstetika. Hvis der opstår alvorlige komplikationer, anbefales det at søge assistance af en læge med speciale i akutmedicin eller genoplivning (f.eks. anæstesilæge).

Intravenøse lipidopløsninger kan anvendes hos patienter med genetisk betinget plasmakolinesterase-mangel.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: N 01 BA 04. Lokalanæstetika, aminobenzoesyre-estere.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Chlorprocain er et lokalanæstetikum af estertypen. Chlorprocain blokerer dannelsen og ledningen af nerveimpulser, sandsynligvis ved at hæve nervens elektriske eksitationstærskel, hæmme spredningen af nerveimpulser og nedsætte depolariseringshastigheden.

Virkningen ved perineural administration indtræder meget hurtigt (6 til 12 min) og anæstesivarigheden kan vare op til 100 min.

Antallet af patienter med en vellykket blok uden tilskud i de første 45 minutter efter forberedelse til operation, er 90,8 % med chlorprocainhydrochlorid.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Ampres i alle undergrupper af den pædiatriske population ved perineural anæstesi (perifær nerveblokade) (se pkt. 4.2).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption og fordeling

Plasmakoncentrationen bør være ubetydelig ved perineural brug.

Biotransformation

Chlorprocain metaboliseres hurtigt i plasma ved hydrolyse af esterkoblingen af pseudokolinesterase. Denne proces kan være hæmmet ved pseudokolinesterase-mangel.

Hydrolyse af chlorprocain resulterer i dannelse af β-diethylaminoethanol og 2‑chlor‑4‑aminobenzoesyre.

Hos voksne er *in vitro* plasmahalveringstiden for chlorprocain 21 ± 2 sekunder for mænd og 25 ± 1 sekunder for kvinder. For nyfødte er *in vitro* plasmahalveringstiden 43 ± 2 sekunder. Hos kvinder er *in vivo* plasmahalveringstiden målt til 3,1 ± 1,6 minutter.

Elimination

Metabolitterne β-diethylaminoethanol og 2-chlor-4-aminobenzoesyre udskilles via nyrerne i urinen.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

For akut toksicitet af 2-chloroprocain som følge af intravenøs administration, se pkt. 4.9.

Prækliniske studier er blevet udført i tilfælde af spinal administration. I prækliniske studier blev der kun iagttaget bivirkninger ved doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i væsentlig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans.

Der er ikke udført dyrestudier for at undersøge chlorprocains karcinogene potentiale og reproduktions- og udviklingstoksicitet.

*In vitro* genotoksicitetsstudier viste ikke tegn på, at 2-chlorprocain har relevant mutagent eller klastogent potentiale.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Saltsyre 3,7 % (til pH-justering)

Natriumchlorid

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter anbrud: Dette lægemiddel skal anvendes straks.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Klart, farveløts 20 ml type I hætteglas indeholdende 20 ml injektionsvæske, opløsning, i karton.

Hætteglasset er lukket med en brombutyl-prop og forseglet med et aluminium flip-off-låg.

Pakningsstørrelser: 1 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

B. Braun Melsungen AG

Carl-Braun-Strasse 1

34212 Melsungen

Tyskland

Repræsentant

B. Braun Medical A/S

Dirch Passers Allé 27, 3. sal

2000 Frederiksberg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

61559

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

1. juli 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-