**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

**1. NÁZOV LIEKU**

Ampres 20 mg/ml

injekčný roztok

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

1 ml injekčného roztoku obsahuje 20 mg chlórprokaínium-chloridu.

1 injekčná liekovka s 20 ml roztoku obsahuje 400 mg chlórprokaínium-chloridu.

Pomocná látka so známym účinkom:

1 ml roztoku obsahuje 1,85 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. LIEKOVÁ FORMA**

Injekčný roztok.

Číry, bezfarebný roztok.

pH roztoku je medzi 2,7 a 4,0.

Osmolalita roztoku je v rozmedzí 250 – 300 mOsm/kg.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Perineurálna anestézia (blokáda periférneho nervu) u dospelých pri krátko trvajúcich operáciách (do 60 minút).

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Vybavenie, lieky a personál schopný zvládnuť núdzové situácie, napr. udržanie priechodnosti dýchacích ciest a podávanie kyslíka, musia byť okamžite k dispozícii, pretože v zriedkavých prípadoch boli po použití lokálnych anestetík hlásené závažné reakcie, niekedy s fatálnym dôsledkom, a to aj v prípade, že v anamnéze pacienta nebola uvedená individuálna precitlivenosť. Ošetrujúci lekár je zodpovedný za prijatie potrebných opatrení, aby sa zabránilo intravaskulárnej injekcii, pričom má byť riadne vyškolený v urgentnej medicíne a resuscitácii, aby bol pripravený zabrániť a liečiť nežiaduce účinky a komplikácie zákroku.

Dávkovanie

Dĺžka trvania účinku chlóprokaínu je závislá od dávky, má sa použiť najnižšia dávka potrebná na vytvorenie účinnej blokády. Dávkovanie musí byť stanovené individuálne a podaná dávka sa líši v závislosti od anestetického výkonu, vaskularizácie tkanív, hĺbky anestézie a stupňa požadovanej svalovej relaxácie, požadovanej doby trvania anestézie a fyzického stavu pacienta. Pri stanovení dávky je potrebné vziať do úvahy súčasné podávanie iných liekov.

V nasledujúcej tabuľke je uvedený návod na dávkovanie pri najpoužívanejších blokádach.

*Dávkovanie pre dospelých*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Anestetický postup** | **Objem (ml)** | **Celková dávka (mg)** |
| Blokády veľkých nervov\*  Axilárny blok  Blok brachiálneho plexu  Femorálny blok  Blok ischiatického nervu | 15-40  20  30-40  15-30  20-30 | 300-800  400  600-800  300-600  400-600 |
| Blokády menších nervov  Peribulbárny blok  Infraorbitálny blok | 0,5-5  5  0,5-1 | 10-100  100  10-20 |

\* S ohľadom na blokádu veľkých nervov platí odporúčané dávkovanie iba pre axiálnu blokádu. V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti s osobitným odporúčaním pre dávkovanie u iných blokád, kedy sa musí dávkovanie stanoviť individuálne.

Maximálna odporúčaná dávka u dospelých je 11 mg/kg a nesmie sa prekročiť celková maximálna dávka 800 mg (= 40 ml) chlórprokaínium-chloridu.

*Osobitné populácie*

Pri stanovení dávkovania je dôležitá klinická skúsenosť lekára a oboznámenie sa s celkovým zdravotným stavom pacienta. U pacientov so zhoršeným celkovým zdravotným stavom sa odporúča znížiť dávku.

Okrem toho je u starších pacientov a u pacientov s diagnostikovanými sprievodnými poruchami (napr. vaskulárna oklúzia, artérioskleróza, diabetická polyneuropatia) indikovaná znížená dávka.

*Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Ampresu 20 mg/ml u detí a dospievajúcich neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

*Na perineurálne použitie (blokáda periférneho nervu).*

Chlórprokaín sa môže podať ako jednorazová dávka.

Pred použitím sa má liek vizuálne skontrolovať. Majú sa používať iba roztoky číre, prakticky bez častíc. Neporušený obal sa nesmie opakovane sterilizovať v autokláve.

**4.3 Kontraindikácie**

* precitlivenosť na liečivo, lieky zo skupiny esterov PABA (kyselina para-aminobenzoová), iné lokálne anestetiká na báze esterov, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
* je potrebné vziať do úvahy všeobecné a špecifické kontraindikácie na perineurálnu anestéziu (PNB), bez ohľadu na použité lokálne anestetikum,
* intravenózna regionálna anestézia (anestetikum sa aplikuje do končatiny a nechá pôsobiť, zatiaľ čo škrtidlo udržuje anestetikum v požadovanej oblasti),
* hypovolémia,
* závažné problémy so srdcovým vedením.

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Niektorí pacienti vyžadujú zvláštnu pozornosť za účelom zníženia rizika závažných nežiaducich účinkov aj vtedy, keď je lokoregionálna anestézia optimálnou voľbou pre daný chirurgický zákrok:

* Pacienti s kompletným alebo čiastočným srdcovým blokom, pretože lokálne anestetiká môžu potláčať vedenie podnetu srdcovým svalom.
* Pacienti s kardiálnou dekompenzáciou vysokého stupňa.
* Pacienti so závažným poškodením pečene alebo obličiek.
* Starší pacienti a pacienti v zlom celkovom stave.
* Pacienti liečení antiarytmikami triedy III (napr. amiodarón). Títo pacienti majú byť pod starostlivým dohľadom a monitoringom EKG, keďže účinky na srdce môžu byť aditívne (pozri časť 4.5).
* Vzhľadom na skutočnosť, že sa lokálne anestetiká na báze esterov hydrolyzujú plazmatickou cholinesterázou produkovanou v pečeni, u pacientov s pokročilým ochorením pečene sa má chlórprokaín používať opatrne.
* Pacienti s genetickým deficitom plazmatickej cholinesterázy.

Je nevyhnutné zabezpečiť spoľahlivý venózny prístup.

Je potrebná opatrnosť s cieľom zabrániť podávaniu injekcií do zapálených oblastí.

V prípade neúmyselnej intravaskulárnej injekcie sa môže okamžite objaviť závažná systémová toxicita (pozri časti 4.8 a 4.9).

U vysoko rizikových pacientov sa odporúča zlepšiť ich celkový zdravotný stav pred zákrokom.

Zriedkavým, ale závažným nežiaducim účinkom lokoregionálnej anestézie (PNB) je poranenie periférneho nervu, spôsobené neúmyselným poškodením anatomických štruktúr ihlou. Väčšina zranení je prechodného a často subklinického charakteru, alebo sa prezentujú ako mierne mononeuropatie. Zriedkavo môžu mať zranenia za následok trvalé poškodenie nervov.

Intraartikulárne infúzie lokálnych anestetík po artroskopických a iných operačných zákrokoch nie sú schválené na použitie a po uvedení na trh boli hlásené prípady chondrolýzy u pacientov, ktorým boli také infúzie podávané.

Použitie pri očných chirurgických zákrokoch: ak sa na retrobulbárnu blokádu používajú injekcie s lokálnym anestetikom, nemalo by sa spoliehať na nedostatočnú citlivosť rohovky pri rozhodovaní, či je alebo nie je pacient pripravený na operáciu. Je tomu tak preto, že pred úplnou stratou citlivosti rohovky sa zvyčajne vyskytuje klinicky akceptovateľná externá očná svalová akinézia.

Je známe, že sa chlórprokaín a jeho metabolity v značnej miere vylučujú obličkami a u pacientov s poruchou funkcie obličiek môže byť riziko toxických reakcií vyššie. Keďže u starších pacientov je vyššia pravdepodobnosť zníženia funkcie obličiek, pri výbere dávky je potrebné postupovať opatrne a môže byť užitočné monitorovať funkciu obličiek.

Tento liek obsahuje 37 mg sodíka v 20 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 1,85 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

**4.5 Liekové a iné interakcie**

Súčasné podávanie vazopresorov (napríklad na liečbu hypotenzie súvisiacej s blokádami pri pôrode) a oxytocických liekov ergotového typu môže spôsobiť závažnú, perzistentnú hypertenziu alebo cerebrovaskulárne príhody.

Metabolit chlórprokaínu kyselina para-aminobenzoová inhibuje účinok sulfónamidov. Chlórprokaín sa preto nemá používať pri akomkoľvek stave, pri ktorom sa používa liek s obsahom sulfónamidu.

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie zamerané na interakcie medzi chlórprokaínom a antiarytmikami triedy III (napr. amiodarón), ale v tomto prípade sa tiež musí postupovať opatrne (pozri tiež časť 4.4).

Kombinácia rôznych lokálnych anestetík vyvoláva ďalšie účinky, ktoré ovplyvňujú kardiovaskulárny systém a CNS.

Súčasné používanie inhibítorov cholinesterázy, napr. antimyasteník, cyklofosfamidu, echotiofátu, môže inhibovať metabolizmus chlórprokaínu a zvýšiť riziko toxicity.

**4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Gravidita

Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska posúdenia účinkov na priebeh gravidity a fetálny vývin (pozri časť 5.3).

Preto sa Ampres 20 mg/ml neodporúča používať počas gravidity a ženám vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu. O použití Ampresu 20 mg/ml počas gravidity sa má uvažovať iba vtedy, ak potenciálny úžitok pre matku preváži akékoľvek potenciálne riziko pre plod. To nevylučuje použitie Ampresu 20 mg/ml na anestéziu pri pôrode v riadnom termíne.

Dojčenie

Nie je známe, či sa chlórprokaín/metabolity vylučujú do materského mlieka. Musí sa rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo liečbu Ampresom 20 mg/ml s ohľadom na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

Fertilita

Neboli vykonané žiadne štúdie fertility.

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Ampres 20 mg/ml má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Lekár je v každom individuálnom prípade zodpovedný za rozhodnutie, či pacient môže viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

**4.8 Nežiaduce účinky**

Súhrn bezpečnostného profilu

Možné nežiaduce účinky spôsobené použitím Ampresu 20 mg/ml sa zvyčajne podobajú nežiaducim účinkom iných lokálnych anestetík pre regionálnu anestéziu na báze esterov. Tieto nežiaduce účinky zvyčajne závisia od dávky a môžu vyplynúť z rýchlej absorpcie z miesta podania injekcie, zníženej tolerancie alebo neúmyselného intravaskulárneho podania roztoku lokálneho anestetika. Okrem systémovej toxicity súvisiacej s dávkou môže neúmyselné subarachnoidálne podanie lieku počas zamýšľaného vykonávania nervovej blokády v blízkosti vertebrálneho stĺpca (najmä v oblasti hlavy a krku) viesť tiež k hypoventilácii alebo apnoe („totálna spinálna blokáda“). Nežiaduce účinky vyvolané liekom sa dajú ťažko rozoznať od fyziologických účinkov nervovej blokády (napr. pokles arteriálneho tlaku, bradykardia) a účinkov vyvolaných priamo (napr. poranenie nervu), či nepriamo (napr. zápal nervu) vpichom ihlou.

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky uvedené nižšie v tabuľke 1 sú zoradené podľa triedy orgánových systémov.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov uvedených nižšie sa definuje pomocou nasledovnej konvencie:

veľmi časté (≥1/10), časté (≥1/100 až <1/10), menej časté (≥1/1 000 až <1/100), zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000), veľmi zriedkavé (<1/10 000), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiadúce účinky

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Veľmi časté | Časté | Menej časté | Zriedkavé | Veľmi zriedkavé |
| *Poruchy imunitného systému* | | | | |
|  |  |  | alergické reakcie v dôsledku citlivosti na lokálne anestetikum, charakterizované prejavmi, ako napr. urtikária, pruritus, erytém, angioneurotický edém s prípadnou obštrukciou dýchacích ciest (vrátane edému hrtanu), tachykardia, kýchanie, nauzea, vracanie, závraty, synkopa, nadmerné potenie, zvýšená teplota a prípadne symptomatológia anafylaktoidného typu (vrátane závažnej hypotenzie) |  |
| *Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu* | | | | |
|  | anestetická komplikácia |  |  |  |
| *Poruchy nervového systému* | | | | |
|  | úzkosť, nepokoj, parestézia, závraty | prejavy a symptómy toxicity CNS (tremor, ktorý pravdepodobne prejde do kŕčov, kŕče, cirkumorálna parestézia, pocit necitlivosti postihujúci jazyk, problémy so sluchom, problémy so zrakom, rozmazané videnie, chvenie, tinitus, problémy s rečou, strata vedomia) | neuropatia, ospalosť, prechod do bezvedomia a zástava dýchania, porucha vyprázdňovania močového mechúra a čriev, strata perineálnej citlivosti a sexuálnej funkcie a trvalé neurologické poškodenie |  |
| *Poruchy oka* | | | | |
|  |  |  | diplopia |  |
| *Poruchy srdca a srdcovej činnosti* | | | | |
|  |  | bradykardia | arytmia, depresia myokardu, zástava srdca (riziko sa zvyšuje pri vysokých dávkach alebo nezamýšľanej intravaskulárnej injekcii) |  |
| *Poruchy ciev* | | | | |
| hypotenzia |  | hypertenzia, hypotenzia zhoršená vysokými dávkami |  |  |
| *Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastina* | | | | |
|  |  |  | dyspnoe |  |
| *Poruchy gastrointestinálneho traktu* | | | | |
| nauzea | vracanie |  |  |  |

**Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie**

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

Je nepravdepodobné, že Ampres 20 mg/ml pri odporúčanom dávkovaní perineurálnym podaním vyvolá plazmatické hladiny, ktoré môžu vyvolať systémovú toxicitu (pozri časť 5.2).

*Akútna systémová toxicita*

Systémové nežiaduce účinky sú metodologického (v dôsledku používania), farmakodynamického alebo farmakokinetického pôvodu a týkajú sa centrálneho nervového systému a kardiocirkulačného systému.

Iatrogénne nežiaduce účinky sa vyskytujú:

* po injekčnom podaní nadmerného množstva roztoku,
* pri náhodnom injekčnom podaní do cievy.

V prípade náhodného intravenózneho podania sa toxický účinok vyskytne do 1 minúty. Intravenózna hodnota LD50 chlórprokaínium-chloridu je u myší 97 mg/kg, u morčiat 65 mg/kg a <30 mg/kg u psov, čo zodpovedá v danom poradí ekvivalentným dávkam u ľudí 7,9 mg/kg, 14,1 mg/kg a <16,7 mg/kg. Subkutánna hodnota LD50 chlórprokaínium-chloridu je u myší 950 mg/kg, čo zodpovedá ekvivalentnej dávke u ľudí 77,2 mg/kg.

Príznaky predávkovania sa môžu rozdeliť do dvoch rôznych skupín symptómov, ktoré sa líšia z hľadiska kvality a intenzity:

*Symptómy ovplyvňujúce centrálny nervový systém*

Medzi prvé symptómy zvyčajne patrí parestézia v oblasti úst, pocit znecitlivenia jazyka, pocit omámenia, problémy so sluchom a tinitus. Problémy so zrakom a svalové kontrakcie sú závažnejšie a predchádzajú generalizovanému kŕču. Tieto prejavy sa nesmú chybne zameniť za neurotické správanie. Následne sa môže vyskytnúť strata vedomia a tonicko-klonické záchvaty, ktoré trvajú zvyčajne niekoľko sekúnd až minút. Po kŕčoch sa okamžite vyskytne hypoxia a zvýšené hladiny oxidu uhličitého v krvi (hyperkapnia), čo možno pripísať zvýšenej svalovej aktivite spojenej s dýchacími problémami. V závažných prípadoch môže dôjsť k zástave dýchania. Acidóza a/alebo hypoxia potenciujú toxické účinky lokálnych anestetík.

Zmiernenie alebo zlepšenie symptómov ovplyvňujúcich centrálny nervový systém je možno pripísať redistribúcii lokálneho anestetika mimo CNS, s následným metabolizovaním a vylučovaním. Pokiaľ neboli použité veľké množstvá, regresia môže byť rýchla.

*Kardiovaskulárne symptómy*

V závažných prípadoch môže dôjsť k výskytu kardiovaskulárnej toxicity. Pri vysokej systémovej koncentrácii lokálnych anestetík sa môže vyskytnúť hypotenzia, bradykardia, arytmia a tiež zástava srdca.

Prvé prejavy toxických symptómov ovplyvňujúcich centrálny nervový systém zvyčajne predchádzajú toxickým kardiovaskulárnym účinkom. Toto tvrdenie neplatí, ak je pacient v celkovej anestézii alebo pod silnými sedatívami, ako je napr. benzodiazepín alebo barbituráty.

*Liečba akútnej systémovej toxicity*

Okamžite sa musia vykonať nasledujúce opatrenia:

* Podávanie Ampresu 20 mg/ml sa musí zastaviť.
* Musí sa zabezpečiť adekvátny prísun kyslíka: dýchacie cesty sa majú udržiavať priechodné, má sa podávať O2 a v prípade potreby zaistiť umelá pľúcna ventilácia (intubácia).
* V prípade kardiovaskulárnej depresie je potrebné stabilizovať krvný obeh.

Ak sa vyskytnú kŕče a spontánne nevymiznú po 15 – 20 sekundách, odporúča sa podať intravenózne antikonvulzívum.

V prípade intoxikácie spôsobenej lokálnymi anestetikami sú analeptiká s centrálnym účinkom kontraindikované!

V prípade závažných komplikácií je vhodné pri liečbe pacienta požiadať o pomoc lekára, ktorý sa špecializuje na urgentnú medicínu a resuscitáciu (napr. anestéziológ).

Pacientom s genetickým deficitom plazmatickej cholinesterázy sa môže intravenózne podať lipidový roztok.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: lokálne anestetiká, estery kyseliny aminobenzoovej

ATC kód: N01BA04

Chlórprokaín je lokálne anestetikum na báze esterov. Chlórprokaín blokuje tvorbu a vedenie nervových impulzov, pravdepodobne zvýšením prahu elektrickej excitácie v nerve, spomalením šírenia nervového impulzu a znížením rýchlosti nárastu akčného potenciálu.

Pri perineurálnom podaní je nástup účinku veľmi rýchly (6 až 12 minút) a doba trvania anestézie môže byť až 100 minút.

Pacienti s úspešnou blokádou bez akejkoľvek suplementácie v prvých 45 minútach s chlórprokaínium-chloridom sú v 90,8 % pripravení na chirurgický zákrok.

Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Ampresom 20 mg/ml vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri perineurálnej anestézii (blokáda periférneho nervu) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Absorpcia a distribúcia

Plazmatická koncentrácia má byť pre perineurálne použitie zanedbateľná.

Biotransformácia

Chlórprokaín sa v plazme rýchlo metabolizuje hydrolýzou esterovej väzby pseudocholínesterázou. Pri deficite pseudocholínesterázy sa môže tento proces spomaliť.

Hydrolýza chlórprokaínu má za následok tvorbu ß-dietylaminoetanolu a kyseliny 2-chlór-4-aminobenzoovej.

*In vitro* plazmatický polčas chlórprokaínu u dospelých mužov je 21 ± 2 sekundy a u žien 25 ± 1 sekunda. *In vitro* plazmatický polčas u novorodencov je 43 ± 2 sekundy. Odmeraný plazmatický polčas *in vivo* u žien bol 3,1 ± 1,6 minút.

Eliminácia

Metabolity, ß-dietylaminoetanol a kyselina 2-chlór-4-aminobenzoová sa vylučujú obličkami do moču.

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Pokiaľ ide o akútnu toxicitu po intravenóznom podaní 2-chlórprokaínu, pozri časť 4.9.

Boli vykonané predklinické štúdie v prípade spinálneho podania. Nežiaduce účinky v predklinických štúdiách boli pozorované iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

Neboli uskutočnené žiadne štúdie na zvieratách na vyhodnotenie karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity a vývinu s chlórprokaínom.

Štúdie genotoxicity *in vitro* neposkytli dôkaz, že by 2-chlórprokaín a kyselina 4-amino-2-chlórbenzoová (hlavný metabolit) mali relevantný mutagénny alebo klastogénny potenciál.

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

kyselina chlorovodíková 3,7 % (na úpravu pH)

chlorid sodný

voda na injekcie

**6.2 Inkompatibility**

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

**6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.

Liek sa musí použiť ihneď po prvom otvorení.

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Injekčná liekovka z bezfarebného skla typu I o objeme 20 ml.

Injekčné liekovky sú uzatvorené brómbutylovou zátkou so snímateľným hliníkovým krytom.

Škatuľa s 1 injekčnou liekovkou, ktorá obsahuje 20 ml injekčného roztoku.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

B. Braun Melsungen AG

Carl-Braun-Strasse 1

34212 Melsungen

Nemecko

*Poštová adresa:*

B. Braun Melsungen AG

34209 Melsungen

Nemecko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

01/0178/20-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2020