

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ampres 20 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing voor injectie bevat 20 mg chloorprocaïnehydrochloride.

1 injectieflacon met 20 ml oplossing bevat 400 mg chloorprocaïnehydrochloride.

Hulpstof met bekend effect:

1 ml oplossing bevat 1,85 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Heldere, kleurloze oplossing

De pH van de oplossing ligt tussen 2,7 en 4,0.

De osmolaliteit van de oplossing ligt tussen 250 en 300 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Perineurale anesthesie (perifere zenuwblokkade) bij volwassenen voor kortdurende operaties (niet langer dan 60 minuten).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Relevante apparatuur, geneesmiddelen en personeel dat in een noodsituatie kan ingrijpen, bv. door de luchtwegen open te houden en zuurstof toe te dienen, moeten onmiddellijk beschikbaar zijn, omdat in zeldzame gevallen ernstige reacties met soms een fatale afloop zijn gemeld na gebruik van lokale anesthetica, ook zonder dat individuele overgevoeligheid in de anamnese van de patiënt voorkwam. De arts die de leiding heeft, is verantwoordelijk voor het treffen van de nodige maatregelen om een intravasculaire injectie te vermijden en moet een volledige opleiding in spoedeisende geneeskunde en reanimatie hebben gevolgd om bijwerkingen en complicaties van de ingreep te kunnen voorkomen en behandelen.

Dosering

De werkingsduur van chloorprocaïne is dosisafhankelijk; de kleinste dosis die nodig is om een effectieve blokkade te verkrijgen, dient te worden gebruikt. De dosering moet individueel worden vastgesteld en varieert afhankelijk van de anesthesische procedure, de vascularisatie van de weefsels, de vereiste diepte van de

anesthesie en mate van spierverslapping, de gewenste duur van de anesthesie en de lichamelijke conditie van de patiënt.

Bij het bepalen van de dosis moet rekening worden gehouden met de gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen.

De volgende tabel is een leidraad voor de dosering bij vaak toegepaste blokkades.

Dosering bij volwassenen

Anesthetische procedure	Volume (ml)	Totale dosis (mg)
Grote zenuwblokkades*	15-40	300-800
Axillaire blokkade	20	400
Plexus-brachialisblokkade	30-40	600-800
Femorale blokkade	15-30	300-600
Blokkade van nervus ischiadicus	20-30	400-600
Kleine zenuwblokkades	0,5-5	10-100
Peribulbaire blokkade	5	100
Infraorbitale blokkade	0,5-1	10-20

* Wat betreft grote zenuwblokkades kan alleen voor de axillaire blokkade een doseringsaanbeveling worden gedaan. Er is momenteel geen ervaring met specifieke doseringsaanbevelingen voor andere blokkades en de dosering moet individueel worden vastgesteld.

De maximale aanbevolen dosering voor volwassenen is 11 mg/kg, maar deze mag de maximale totale dosis van 800 mg (= 40 ml) chloorprocaïnehydrochloride niet overstijgen.

Speciale patiëntengroep

De ervaring van de arts en bekendheid met de fysieke toestand van de patiënt zijn belangrijk bij het bepalen van de dosis. Aanbevolen wordt de dosis te verlagen bij patiënten met een slechte algemene conditie.

Een verlaagde dosis is eveneens geïndiceerd bij oudere patiënten en patiënten met een vastgestelde gelijktijdige aandoening (bv. vaatocclusie, arteriosclerose, diabetische polyneuropathie).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Ampres bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Voor perineuraal gebruik (perifere zenuwblokkade).

Chloorprocaïne kan als enkelvoudige dosis worden toegediend.

Het geneesmiddel moet voorafgaand aan gebruik visueel worden geïnspecteerd. Alleen wanneer de oplossing helder is en nagenoeg geen deeltjes bevat, mag deze worden gebruikt. De intacte ampul mag niet opnieuw worden geautoclaveerd.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor geneesmiddelen uit de groep van de PABA-esters (para-aminobenzoëzuur), voor andere lokale anesthetica van het estertype of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Algemene en specifieke contra-indicaties voor perineurale anesthesie ongeacht het gebruikte lokale anestheticum moeten in aanmerking worden genomen.
- Intraveneuze regionale anesthesie (het anestheticum wordt in een extremiteit ingebracht waarna het kan inwerken terwijl tourniquets het middel in de gewenste regio houden).
- Hypovolemie.
- Ernstige problemen met de hartgeleiding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Sommige patiënten hebben speciale aandacht nodig om het risico op ernstige bijwerkingen te verlagen, zelfs wanneer locoregionale anesthesie de beste keuze voor de chirurgische interventie is:

- Patiënten met totaal of gedeeltelijk hartblok, omdat lokale anesthesie de hartgeleiding kan onderdrukken.
- Patiënten met ernstige decompensatio cordis.
- Patiënten met gevorderde lever- of nierbeschadiging.
- Oudere patiënten en patiënten met een slechte algemene conditie.
- Patiënten die worden behandeld met klasse III-antiarritmica (bv. amiodaron). Deze patiënten moeten zorgvuldig worden geobserveerd en met een ECG worden bewaakt, omdat er cardiale effecten kunnen optreden (zie rubriek 4.5).
- Omdat lokale anesthetica van het estertype worden gehydrolyseerd door plasmacholinesterase dat door de lever wordt aangemaakt, moet chloorprocaïne voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met een gevorderde leveraandoening.
- Patiënten met een genetisch tekort aan plasmacholinesterase.

Men dient zich te vergewissen van de aanwezigheid van een betrouwbare veneuze toegang.

Voorzichtigheid is geboden om injecties in ontstoken gebieden te voorkomen.

In geval van onbedoelde intravasculaire injectie kan onmiddellijk ernstige systemische toxiciteit optreden (zie rubrieken 4.8 en 4.9).

Bij hoogrisicopatiënten wordt aanbevolen vóór de interventie de algemene conditie te verbeteren.

Een zelden voorkomende maar ernstige bijwerking van locoregionale anesthesie is perifeer zenuwletsel als gevolg van onbedoelde beschadiging van anatomische structuren door de opgevoerde naald. De meeste letsels zijn van voorbijgaande aard en vaak subklinisch, of presenteren zich als lichte mononeuropathieën. In zeldzame gevallen kunnen letsels tot blijvende zenuwbeschadiging leiden.

Intra-articulaire infusie van lokale anesthetica na artroscopische en andere chirurgische ingrepen is een niet-goedgekeurd gebruik en er zijn postmarketingmeldingen van chondrolyse bij patiënten die een dergelijke infusie hebben gekregen.

Gebruik in oogchirurgie: wanneer een lokaal anestheticum wordt geïnjecteerd voor een retrobulbaire blokkade, mag niet op afwezigheid van gevoel in de cornea worden afgestaan om vast te stellen of de patiënt klaar is voor de operatie. De reden hiervoor is dat volledige gevoelloosheid van de cornea doorgaans voorafgaat aan klinisch aanvaardbare akinesie van de uitwendige oogspieren.

Het is bekend dat chloorprocaïne en de metabolieten ervan in hoge mate door de nieren worden uitgescheiden; het risico op toxische reacties is mogelijk groter bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Omdat een verminderde nierfunctie bij oudere patiënten vaker voorkomt, dient de dosering zorgvuldig te worden gekozen en kan het zinvol zijn om de nierfunctie te monitoren.

Dit geneesmiddel bevat 37 mg natrium per injectieflacon van 20 ml, overeenkomend met 1,85% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van vasopressoren (bv. voor de behandeling van hypotensie gerelateerd aan obstetrische blokkades) en oxytocica van het ergottype kan ernstige, persisterende hypertensie of cerebrovasculaire accidenten veroorzaken.

Para-aminobenzoëzuur, een metaboliet van chloorprocaïne, remt de werking van sulfonamiden. Daarom mag chloorprocaïne niet worden toegediend in situaties waarin een sulfonamide wordt gebruikt.

Er is geen onderzoek verricht naar de interactie tussen chloorprocaïne en klasse III-antiarritmica (bv. amiodaron), maar ook in dit geval is voorzichtigheid geboden (zie ook rubriek 4.4).

De combinatie van diverse lokale anesthetica leidt tot additionele effecten die het cardiovasculaire systeem en het CZS beïnvloeden.

Gelijktijdig gebruik van cholinesteraseremmers, zoals middelen tegen myasthenia gravis, cyclofosfamide en ecothiopaat, kunnen het metabolisme van chloorprocaïne remmen, met als gevolg een verhoogd risico op toxiciteit.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft effecten op de zwangerschap en de ontwikkeling van de foetus (zie rubriek 5.3).

Daarom wordt Ampres niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Alleen wanneer de verwachte voordelen voor de moeder opwegen tegen de mogelijke risico's voor de foetus, kan het gebruik van Ampres worden overwogen. Dit sluit het atermo gebruik van Ampres als verloskundig anestheticum niet uit.

Borstvoeding

Het is niet bekend of chloorprocaïne/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Ampres moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er is geen vruchtbaarheidsonderzoek uitgevoerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ampres heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Het is de verantwoordelijkheid van de arts om in elk individueel geval te beslissen of de patiënt een voertuig kan besturen of machines kan bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De mogelijke bijwerkingen als gevolg van het gebruik van Ampres zijn doorgaans vergelijkbaar met de bijwerkingen van andere lokale anesthetica voor regionale anesthesie uit de estergroep. Deze bijwerkingen zijn doorgaans dosisgerelateerd en kunnen het gevolg zijn van snelle absorptie vanuit de injectieplaats, verminderde tolerantie of onbedoelde intravasculaire injectie van het lokale anestheticum. Behalve tot systemische dosisgerelateerde toxiciteit kan onbedoelde subarachnoïdale injectie van geneesmiddel tijdens de bedoelde uitvoering van zenuwblokkades dicht bij de wervelkolom (vooral in het hoofd-halsgebied) leiden tot hypoventilatie of apneu (totaal spinaal blok). De bijwerkingen die door het geneesmiddel worden veroorzaakt, zijn moeilijk te onderscheiden van de fysiologische effecten van de zenuwblokkade (bv. verlaging van de bloeddruk, bradycardie), van directe effecten (bv. zenuwletsel) of indirecte effecten (bv. zenuwontsteking) van de naaldprik.

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm De in tabel 1 hierna vermelde bijwerkingen zijn ingedeeld naar systeem/orgaanklasse. De frequentie van de hierna vermelde bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen

<u>Ze</u> er vaak	<u>V</u> aak	<u>S</u> oms	<u>Z</u> elden	<u>Z</u> eer zelden
-------------------	--------------	--------------	----------------	---------------------

<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>				
			allergische reacties als gevolg van gevoeligheid voor het lokale anestheticum, gekenmerkt door symptomen als urticaria, jeuk, erytheem, angioneurotisch oedeem met mogelijke luchtwegobstructie (inclusief laryngeaal oedeem), tachycardie, niezen, misselijkheid, braken, duizeligheid, syncope, overmatige transpiratie, verhoogde temperatuur en mogelijk anafylactoïde symptomatologie (inclusief ernstige hypotensie)	
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>				
	anesthetische complicatie			
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>				
	angst, rusteloosheid, paresthesie, duizeligheid	klachten en symptomen van CZS-toxiciteit (tremor mogelijk overgaand in convulsies, convulsies, paresthesie rond de mond, gevoelloosheid van de tong, gehoorproblemen, visuele problemen, wazig zien, beven, tinnitus, spraakproblemen, bewusteloosheid)	neuropathie, slaperigheid overgaand in bewusteloosheid en ademstilstand, verlies van controle over blaas en darmen, verlies van perineaal gevoel en seksuele functie en permanent neurologisch letsel	
<i>Oogaandoeningen</i>				
			diplopie	
<i>Hartaandoeningen</i>				
		bradycardie	aritmie, myocarddepressie, hartstilstand (het risico is verhoogd bij hoge doses of onbedoelde intravasculaire injectie)	
<i>Bloedvataandoeningen</i>				
hypotensie		hypertensie, hypotensie als gevolg van hoge doses		
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>				
			dyspneu	
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>				
misselijkheid	braken			

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Het is niet waarschijnlijk dat Ampres, in de aanbevolen dosering bij perineurale toediening, zal leiden tot plasmaspiegels die systemische toxiciteit kunnen opwekken (zie rubriek 5.2).

Acute systemische toxiciteit

Systemische bijwerkingen zijn van methodologische (als gevolg van gebruik), farmacodynamische of farmacokinetische oorsprong en hebben betrekking op het centrale zenuwstelsel en het bloedcirculatiesysteem.

Iatrogene bijwerkingen komen voor:

- na injectie van een overmatige hoeveelheid oplossing;
- als gevolg van accidentele injectie in een bloedvat;

In het geval van accidentele intraveneuze toediening treedt het toxische effect binnen één minuut op. De intraveneuze LD50 van chloorprocaïne HCl is 97 mg/kg bij muizen, 65 mg/kg bij cavia's en < 30 mg/kg bij honden, overeenkomend met equivalente doses bij de mens van respectievelijk 7,9 mg/kg, 14,1 mg/kg en < 16,7 mg/kg. De subcutane LD50 van chloorprocaïne HCl bij muizen is 950 mg/kg, overeenkomend met een equivalente dosis bij de mens van 77,2 mg/kg.

Verschijnselen van overdosering kunnen in twee verschillende groepen symptomen worden ingedeeld, die verschillen in kwaliteit en intensiteit:

Symptomen die het centrale zenuwstelsel beïnvloeden

De eerste symptomen zijn in het algemeen paresthesie van het mondgebied, gevoelloosheid van de tong, versuftheid, gehoorproblemen en tinnitus. Visuele problemen en spiercontracties zijn ernstiger en gaan vooraf aan een generaliseerde convulsie. Deze symptomen mogen niet ten onrechte voor neurotisch gedrag worden aangezien. Daarna kunnen bewusteloosheid en een tonisch-klonische aanval optreden, die doorgaans enkele seconden tot enkele minuten duren. De convulsies worden onmiddellijk gevolgd door hypoxie en een verhoogd kooldioxidegehalte in het bloed (hypercapnie), wat is toe te schrijven aan verhoogde spieractiviteit in samenhang met ademhalingsproblemen. In ernstige gevallen kan ademstilstand optreden. Acidose en/of hypoxie versterken de toxische effecten van lokale anesthetica.

De vermindering of verbetering van symptomen die het centrale zenuwstelsel beïnvloeden, kan worden toegeschreven aan de herverdeling van het lokale anestheticum buiten het CZS, met daaropvolgend metabolisme en excretie. Regressie kan snel optreden, tenzij zeer grote hoeveelheden zijn toegediend.

Cardiovasculaire symptomen

In ernstige gevallen kan cardiovasculaire toxiciteit optreden. Hypotensie, bradycardie, aritmie en ook hartstilstand kunnen optreden in aanwezigheid van een hoge systemische concentratie van lokale anesthetica. Toxische cardiovasculaire effecten worden doorgaans voorafgegaan door de eerste tekenen van toxische symptomen die het centrale zenuwstelsel beïnvloeden. Dit geldt niet als de patiënt onder algemene anesthesie is of diep is geseedeerd met geneesmiddelen als benzodiazepine of barbituraten.

Behandeling van acute systemische toxiciteit

De volgende maatregelen moeten onmiddellijk worden genomen:

- De toediening van Ampres moet worden gestopt.
- Er moet voor voldoende zuurstoftoevoer worden gezorgd: de luchtwegen moeten worden vrijgehouden, O₂ moet worden toegediend en zo nodig moet kunstmatige beademing (intubatie) worden toegepast.
- In geval van cardiovasculaire depressie moet de circulatie worden gestabiliseerd.

Als er convulsies optreden die niet binnen 15-20 seconden spontaan verdwijnen, wordt toediening van een intraveneus anti-epilepticum aanbevolen.

Analeptica met een centrale werking zijn gecontra-indiceerd bij intoxicatie veroorzaakt door een lokaal anestheticum!

In het geval van ernstige complicaties is het gewenst bij de behandeling van de patiënt de hulp van een arts gespecialiseerd in spoedeisende geneeskunde en reanimatie (bv. een anesthesist) in te roepen.

Bij patiënten met een genetisch tekort aan plasmacholinesterase kan een intraveneuze lipidenoplossing worden toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: lokale anesthetica; esters van aminobenzoëzuur

ATC-code: N01BA04

Chloorprocaïne is een lokaal anestheticum van het estertype. Chloorprocaïne blokkeert het ontstaan en de geleiding van zenuwimpuls, vermoedelijk door de drempel voor elektrische prikkeling in de zenuw te verhogen, door de voortplanting van de zenuwimpuls te vertragen en door de depolarisatiesnelheid van de actiepotentiaal te verlagen.

De werking treedt bij perineurale toediening zeer snel in (6 tot 12 minuten) en de duur van de anesthesie kan tot 100 minuten zijn.

Het percentage patiënten bij wie met chloorprocaïne HCl zonder aanvulling in de eerste 45 minuten nadat de patiënt klaar is voor de operatie een succesvolle blokkade wordt bereikt, bedraagt 90,8%.

Pediatrie patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Ampres in alle subgroepen van pediatrie patiënten voor perineurale anesthesie (perifere zenuwblokkade) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

De plasmaconcentratie is verwaarloosbaar voor perineuraal gebruik.

Biotransformatie

Chloorprocaïne wordt in plasma snel gemetaboliseerd door hydrolyse van de esterbinding door pseudocholesterase. Dit proces kan worden vertraagd in geval van een tekort aan pseudocholesterase.

Bij hydrolyse van chloorprocaïne worden β -di-ethylamino-ethanol en 2-chloor-4-aminobenzoëzuur gevormd.

De in-vitroplasmahalfwaardetijd van chloorprocaïne bij volwassenen bedraagt 21 ± 2 seconden voor mannen en 25 ± 1 seconden voor vrouwen. De in-vitroplasmahalfwaardetijd bij neonaten bedraagt 43 ± 2 seconden.

Bij vrouwen zijn plasmahalfwaardetijden in vivo van $3,1 \pm 1,6$ minuten gemeten.

Eliminatie

De metabolieten β -di-ethylamino-ethanol en 2-chloor-4-aminobenzoëzuur worden door de nieren in de urine uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Zie rubriek 4.9 voor acute toxiciteit van 2-chloorprocaïne na intraveneuze toediening.

Er is preklinisch onderzoek uitgevoerd naar spinale toediening. Schadelijke effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

Er is geen dieronderzoek uitgevoerd om het carcinogene potentieel en de reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit van chloorprocaïne te beoordelen.

In in-vitro-onderzoek naar genotoxiciteit is geen relevant mutageen of clastogeen potentieel van 2-chloorprocaïne en 4-amino-2-chloorbenzoëzuur (belangrijkste metaboliet) aangetoond.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Zoutzuur 3,7% (voor pH-aanpassing)

Natriumchloride

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Na eerste opening moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van 20 ml van helder, kleurloos glas van type I.

De flacons zijn afgesloten met een broombutyl stop en verzegeld met een aluminium flip-offdop.

Doos met 1 injectieflacon die 20 ml oplossing voor injectie bevat.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nordic Group B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 123671

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 mei 2020.

Datum van laatste verlenging: 16 maart 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 1 augustus 2024