

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Clorotekal 10 mg/ml otopina za injekciju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju sadrži 10 mg kloroprocainklorida

1 ampula s 5 ml otopine sadrži 50 mg kloroprocainklorida

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

1 ml otopine sadrži 2,8 mg natrija

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna otopina.

pH vrijednost otopine kreće se od 3,0 do 4,0.

Osmolalnost otopine kreće se od 270 do 300 mOsm/kg.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Spinalna anestezija u odraslih osoba kod kojih planirani kirurški zahvat neće trajati dulje od 40 minuta.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Oprema, lijekovi i osoblje obučeno za hitne slučajeve, npr. održavanje prohodnosti dišnih puteva i primjene kisika, mora biti odmah dostupno, budući da su rijetki slučajevi teških reakcija, ponekad sa smrtnim ishodom, zabilježeni nakon primjene lokalnih anestetika, čak i ako ne postoji preosjetljivost u bolesnikovo anamnezi. Nadležni liječnik odgovoran je za poduzimanje mjera potrebnih za izbjegavanje intravaskularne injekcije i treba proći temeljitu obuku o hitnoj medicini i reanimaciji kako bi mogao spriječiti i sanirati nuspojave i komplikacije postupka.

#### Doziranje

Doziranje se mora utvrditi na pojedinačnoj osnovi u skladu s karakteristikama konkretnog slučaja. Prilikom određivanja doze treba uzeti u obzir bolesnikovo fizičko stanje i istodobnu primjenu drugih lijekova.

Indikacije koje se odnose na preporučene doze vrijede za odrasle osobe prosječne visine i težine (približno 70 kg) za postizanje djelotvornog bloka s jednom primjenom. Postoje velike individualne varijacije u pogledu intenziteta i trajanja djelovanja. Iskustvo anesteziologa i poznavanje bolesnikovog općeg zdravstvenog stanja od ključnog su značaja za utvrđivanje doze.

HALMED
07 - 04 - 2020
ODOBRENO

Sljedeće smjernice primjenjuju se na doziranje:

#### *Doziranje u odraslih*

<i>Produljenje senzorne blokade koja zahtijeva T10</i>	<i>ml</i>	<i>mg</i>	<i>Prosječno trajanje djelovanja (u minutama)</i>
	4	40	80
	5	50	100

Maksimalna preporučena doza je 50 mg (=5 ml) kloroprocainklorida.

Trajanje djelovanja ovisi o dozi.

#### *Posebna populacija*

Iskustvo liječnika i poznavanje bolesnikovog fizičkog stanja značajni su za utvrđivanje doze. Preporučuje se smanjenje doze u bolesnika s narušenim općim zdravstvenim stanjem.

Osim toga, u bolesnika s potvrđenim komorbiditetima (npr. vaskularna okluzija, ateroskleroza, dijabetička polineuropatija) indicirana je smanjena doza.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Clorotekal u djece i adolescenata nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka (pogledajte dio 5.1).

#### Način primjene

*Intratekalno.*

Clorotekal treba ubrizgati intratekalnim putem u intervertebralni prostor L2/L3, L3/L4 i L4/L5.

Cijelu dozu treba ubrizgati polako, nakon aspiracije minimalne količine cerebrospinalnog likvora radi potvrđivanja pravilnog položaja. Bolesnikove vitalne funkcije treba nadzirati izuzetno pažljivo uz održavanje neprekidnog verbalnog kontakta.

Za jednokratnu uporabu.

Lijek se mora vizualno pregledati prije uporabe. Smiju se koristiti samo bistré otopine koje su praktično bez čestica. Unutarnji spremnik ne smije se ponovno autoklavirati.

#### **4.3 Kontraindikacije**

- preosjetljivost na djelatnu tvar, lijekove iz skupine estera PABA-e (para-aminobenzoatne kiseline), druge esterske lokalne anestetike ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.,
- treba uzeti u obzir opće i specifične kontraindikacije spinalne anestezije bez obzira na lokalni anestetik koji se koristi (npr. dekompenziranu srčanu insuficijenciju, hipovolemijski šok),

- intravenska regionalna anestezija ( anestetik ubrizgava se u ekstremitet i pušta se da djeluje dok podveze zadržavaju anestetik unutar željenog područja),
- ozbiljni problemi s provodljivošću srca,
- teška anemija,
- bolesnici koji uzimaju antikoagulanse ili imaju prirođeni ili stečeni poremećaj krvarenja.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Neki bolesnici zahtijevaju posebnu pažnju radi smanjenja rizika od ozbiljnih nuspojava, čak i ako lokoregionalna anestezija predstavlja optimalni izbor za kirurški zahvat:

- bolesnici s potpunim ili djelomičnim srčanim blokom, budući da lokalni anestetici mogu dovesti do supresije provodljivosti srca
- bolesnici s visokim stupnjem srčane dekompenzacije
- bolesnici s uznapredovalim oštećenjem jetre ili bubrega
- stariji bolesnici i bolesnici u lošem općem zdravstvenom stanju
- bolesnici koji se liječe antiaritmikima klase III (npr. amiodaron). Takvi bolesnici trebaju biti pod pažljivim praćenjem i pod nadzorom pomoću EKG-a, budući da se mogu pojaviti učinci na srce (pogledajte dio 4.5)
- u bolesnika s akutnom porfirijom, Clorotekal treba primijeniti samo ako postoji nepobitna indikacija za njegovu primjenu, jer Clorotekal može potencijalno izazvati porfiriju. U svih bolesnika s porfirijom treba poduzeti odgovarajuće mjere opreza
- budući da plazmatska kolinesteraza koju proizvodi jetra hidrolizira esterske lokalne anestetike, kloroprokain treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre
- Bolesnici s genetskim nedostatkom plazmatske kolinesteraze.

Obavezno je osigurati pouzdani venski pristup.

U visokorizičnih bolesnika preporučuje se poboljšanje općeg zdravstvenog staja prije obavljanja zahvata.

Visoki ili potpuni spinalni blok predstavlja rijetku, ali ozbiljnu, nuspojavu spinalne anestezije, uz posljedičnu kardiovaskularnu i respiratornu depresiju. Kardiovaskularnu depresiju izaziva produljeni blok simpatičkog živčanog sustava, što može izazvati tešku hipotenziju i bradikardiju koje mogu dovesti i do srčanog zastoja. Respiratornu depresiju izaziva blok respiratorne muskulature i dijafragme.

Naročito kod starijih bolesnika prisutan je povećani rizik od visokog ili potpunog spinalnog bloka: stoga je preporučljivo smanjenje doze anestetika.

Naročito u slučaju starijih bolesnika može se javiti neočekivani pad arterijskog tlaka kao komplikacija spinalne anestezije.

U rijetkim slučajevima može doći do neurološkog oštećenja nakon spinalne anestezije, što se ispoljava kao parestezija, gubitak osjeta, motorička slabost, paraliza, sindrom kaude ekvine i trajna neurološka ozljeda. U rijetkim slučajevima ovi simptomi mogu biti trajni.

Ne postoji sumnja da bi spinalna anestezija mogla negativno utjecati na neurološke poremećaje, kao što su multipla skleroza, hemiplegija, paraplegija ili neuromuskularni poremećaji. Bez obzira na to, anesteziju treba koristiti uz oprez. Prije liječenja preporučuje se pažljiva procjena omjera rizika i koristi.

U slučaju nehotične intravaskularne injekcije, može se odmah pojaviti ozbiljna sistemska toksičnost (vidjeti dio 4.9).

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi (maksimalna doza jednaka 5 ml lijeka Clorotekal), tj. zanemarive količine natrija.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Istodobna primjena antihipotenziva (npr. radi liječenja hipotenzije povezane s opstetričkim blokovima) i ergotskih oksitocinskih lijekova može izazvati tešku, perzistentnu hipertenziju ili cerebrovaskularne događaje.

Metabolit kloroprokaina para-aminobenzoatna kiselina, inhibira djelovanje sulfonamida. Stoga se kloroprokain ne smije koristiti kod stanja kod kojih se primjenjuju sulfonamidi.

Nisu provedena ispitivanja o interakcijama između kloroprokaina i antiaritmika klase III (npr. amiodarona), ali u takvim je slučajevima potreban oprez (također pogledajte dio 4.4).

Kombinacija različitih lokalnih anestetika izaziva dodatne učinke koji utječu na kardiovaskularni sustav i središnji živčani sustav.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### **Trudnoća**

Ispitivanja na životinjama su nedostatna za utvrđivanje učinaka na trudnoću i razvoj fetusa (pogledajte dio 5.3).

Stoga se ne preporučuje koristiti lijek Clorotekal tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Primjenu lijeka Clorotekal u trudnoći treba razmotriti samo ako očekivane koristi za majku premašuju potencijalne rizike za fetus. Ovo ne isključuje primjenu lijeka Clorotekal prilikom porođaja za postizanje opstetričke anestezije.

##### **Dojenje**

Nije poznato izlučuje li se kloroprokain/metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Clorotekal uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

##### **Plodnost**

Nisu provedena ispitivanja plodnosti.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Clorotekal u značajnoj mjeri utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Liječnik je odgovoran za donošenje odluke može li bolesnik upravljati vozilima i raditi sa strojevima u svakom pojedinačnom slučaju.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Moguće nuspojave izazvane primjenom lijeka Clorotekal u pravilu su slične nuspojavama drugih lokalnih anestetika za spinalnu anesteziju iz skupine estera. Nuspojave ovog lijeka teško je razdvojiti od fizioloških učinaka živčanog bloka (npr. smanjenje arterijskog tlaka, bradikardija, privremena retencija urina), od izravnih učinaka (npr. spinalni hematoma) ili od neizravnih učinaka (npr. meningitis) injekcije ili od učinaka uslijed gubitka cerebrospinalnog likvora (npr. glavobolja nakon spinalne anestezije).

##### Tablični sažetak nuspojava

Nuspojave navedene u Tablici 1 razvrstane su prema klasifikaciji organskih sustava. Učestalost nuspojava navedenih u nastavku definirana je na sljedeći način:

vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

<u>Vrlo često</u>	<u>Često</u>	<u>Manje često</u>	<u>Rijetko</u>	<u>Vrlo rijetko</u>
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>				
			alergijske reakcije kao posljedica osjetljivosti na lokalni anestetik: karakterizirane znakovima kao što su urtikarija, pruritus, eritem, angioneurotski edem s potencijalnom opstrukcijom dišnih puteva (uključujući edem grkljana), tahikardija, kihanje, mučnina, povraćanje, omaglica, sinkopa, prekomjerno znojenje, povišena temperatura te, potencijalno, simptomatologija anafilaktoidnog tipa (uključujući tešku hipotenziju)	
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>				
	komplikacija			

	izazvana anestetikom.			
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>				
	anksioznost, nemir, parestezija, omaglica	znakovi i simptomi toksičnosti središnjeg živčanog sustava (bolovi u leđima, glavobolja, tremori koji mogu prijeći u konvulzije, konvulzije, parestezija oko usta, osjećaj utrnulosti jezika, problemi sa sluhom, problemi s vidom, zamagljen vid, tresenje, tinitus, problemi s govorom, gubitak svijesti).	neuropatija, omamljenost koja prelazi u gubitak svijesti i respiratorni zastoj, spinalni blok različitog intenziteta (uključujući potpuni spinalni blok), hipotenzija kao posljedica spinalnog bloka, gubitak kontrole nad mokraćnim mjehurom i crijevima te gubitak perinealnog osjećaja i spolne funkcije, arahnoiditis, perzistirajući motorički, senzorni i/ili autonomni (kontrola sfinktera) deficit određenih segmenata donjeg dijela kralježnice sa sporim oporavkom (tijekom nekoliko mjeseci), sindrom kaude ekvine i trajna neurološka ozljeda.	
<i>Poremećaji oka</i>				
			diplopija	
<i>Srčani poremećaji</i>				
			aritmija, depresija miokarda, srčani zastoj (rizik povećavaju visoke doze ili nehotična intravaskularna injekcija).	
<i>Krvožilni poremećaji</i>				
hipotenzija.		bradikardija, hipertenzija, hipotenzija pogoršana visokim dozama.		
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>				
			respiratorna depresija	
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>				
mučnina.	povraćanje.			

## **Prijavljivanje sumnji na nuspojavu**

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**.

### **4.9 Predoziranje**

Nije vjerojatno da će lijek Clorotekal, pri preporučenoj dozi primijenjenoj putem intratekalne injekcije, postići razine u plazmi koji bi mogli dovesti do sistemske toksičnosti.

#### *Akutna sistemska toksičnost*

Sistemske nuspojave imaju metodološko (posljedica primjene), farmakodinamičko ili farmakokinetičko podrijetlo te pogađaju središnji živčani sustav i kardiovaskularni sustav.

Jatrogene nuspojave javljaju se:

- nakon ubrizgavanja prekomjerne količine otopine
- kao posljedica nehotičnog ubrizgavanja u krvnu žilu
- kao posljedica nepravilnog položaja bolesnika
- kao posljedica gornje spinalne anestezije (značajan pad arterijskog tlaka)

U slučaju nehotične intravenske primjene toksični učinak javlja se unutar jedne minute. Intravenska LD50 kloroprocainklorida u miševa iznosi 97 mg/kg, u zamoraca 65 mg/kg i <30 mg/kg u pasa, što odgovara ekvivalentnoj dozi od 7.9 mg/kg, 14.1 mg/kg odnosno < 16.7 mg/kg u ljudi. Supkutana LD50 kloroprocainklorida u miševa iznosi 950 mg/kg, što odgovara ekvivalentnoj dozi od 77.2 mg/kg u ljudi.

Znakovi predoziranja mogu se razvrstati u dva različita skupa simptoma koji se razlikuju po kvaliteti i intenzitetu:

#### *Simptomi koji pogađaju središnji živčani sustav*

U pravilu prvi simptomi su parestezija oko usta, osjećaj utrnulosti jezika, ošamućenost, problemi sa sluhom i tinitus. Problemi s vidom i kontrakcije mišića su ozbiljnije i prethode generaliziranoj konvulziji. Ovi znakovi ne smiju se pogrešno pripisati neurotičnom ponašanju. Potom može doći do gubitka svijesti i tonično-kloničnog napadaja, koji obično traje od nekoliko sekundi do nekoliko minuta. Neposredno nakon konvulzija dolazi do hipoksije i povišenih razina ugljičnog dioksida u krvi (hiperkapnija), što se može pripisati povećanoj aktivnosti mišića povezanoj s respiratornim problemima. U ozbiljnim slučajevima može doći do respiratornog zastoja. Acidoza i/ili hipoksija pojačavaju toksične učinke lokalnih anestetika.

Ublažavanje ili poboljšanje simptoma koji pogađaju središnji živčani sustav može se pripisati redistribuciji lokalnog anestetika izvan središnjeg živčanog sustava, uz njegov posljedični metabolizam i izlučivanje. Regresija može biti brza, osim ako su korištene ogromne količine.

#### *Kardiovaskularni simptomi*

U ozbiljnim slučajevima može doći do kardiovaskularne toksičnosti. U prisutnosti visoke sistemske koncentracije lokalnih anestetika može doći do pojave hipotenzije, bradikardije, aritmije te srčanog zastoja. Prvi znakovi toksičnih simptoma koji pogađaju središnji živčani sustav obično prethodne toksičnim kardiovaskularnim učincima. To nije slučaj ako je bolesnik pod općom anestezijom ili jakim sedativima kao što su benzodiazepin ili barbiturati.

#### *Liječenje akutne sistemske toksičnosti*

Odmah se moraju poduzeti sljedeće mjere:

- Mora se prekinuti primjena lijeka Clorotekal.
- Mora se osigurati adekvatno snabdijevanje kisikom: dišni putevi moraju se održavati prohodnim, mora se primjenjivati O<sub>2</sub> te mehanička ventilacija (intubacija) po potrebi.
- U slučaju kardiovaskularne depresije mora se stabilizirati cirkulacija.

Ako se javi konvulzije i ne povuku se spontano nakon 15 do 20 sekundi, preporučuje se primjena intravenskog antikonvulziva.

Analeptici sa središnjim djelovanjem kontraindicirani su u slučaju intoksikacije lokalnim anestheticima!

U slučaju ozbiljnih komplikacija, prilikom liječenja bolesnika preporučuje se pomoć liječnika specijaliziranog za hitnu medicinu i reanimaciju (npr. anesteziologa).

U bolesnika s genetskim nedostatkom plazmatske kolinesteraze može se primijeniti intravenska otopina lipida.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: anestetici, lokalni; esteri aminobenzoatne kiseline

ATK oznaka: N01BA04

Kloroprokain je esterski lokalni anestetik. Kloroprokain blokira stvaranje i provođenje živčanih impulsa, vjerojatno povećanjem praga za električno pobuđivanje živca, usporavanjem širenja živčanog impulsa i smanjenjem brzine povećanja akcijskog potencijala.

Početak djelovanja za spinalnu primjenu je vrlo brz (9,6 minuta ± 7,3 minuta pri dozi od 40 mg; 7,9 minuta ± 6,0 minuta pri dozi od 50 mg), a trajanje djelovanja anestezije može iznositi do 100 minuta.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Clorotekal u svim podskupinama pedijatrijske populacije za spinalnu anesteziju.

### **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Apsorpcija i distribucija

Koncentracija u plazmi trebala bi biti zanemariva za intratekalnu primjenu.

## Biotransformacija

Kloroprokain se brzo metabolizira u plazmi hidrolizom esterne veze putem pseudokolinesteraze. Ovaj je postupak usporen u slučaju nedostatka pseudokolinesteraze.

Hidroliza kloroprokaina dovodi do proizvodnje  $\beta$ -dietilaminoetanol i 2-kloro-4-aminobenzoatne kiseline.

*In vitro* poluvrijeme eliminacije kloroprokaina u plazmi odraslih osoba iznosi  $21 \pm 2$  sekunde za muškarce i  $25 \pm 1$  za žene. *In vitro* poluvrijeme eliminacije u plazmi novorođenčadi iznosi  $43 \pm 2$  sekunde. U žena je zabilježeno *in vivo* poluvrijeme eliminacije u plazmi od  $3,1 \pm 1,6$  minuta.

## Eliminacija

Metaboliti,  $\beta$ -dietilaminoetanol i 2-kloro-4-aminobenzoatna kiselina izlučuju se putem bubrega u urinu.

## Farmakokinetika u kralježnici

Eliminacija kloroprokaina iz cerebrospinalnog likvora vrši se u potpunosti difuzijom i vaskularnom apsorpcijom, bilo u živčana tkiva u intratekalnom prostoru ili prolaskom kroz duru putem gradijenta koncentracije između cerebrospinalnog likvora i epiduralnog prostora. Prema tome, kloroprokain podliježe vaskularnoj apsorpciji. Prevladavajući faktori koji određuju brzinu apsorpcije su lokalni protok krvi i kompetitivno vezivanje za lokalna tkiva, ali ne i enzimatska hidroliza u cerebrospinalnom likvoru. U bolesnika s nedostatkom kolinesteraze mogu se očekivati vrlo niske vršne razine kloroprokaina u plazmi nakon primjene intratekalne injekcije. Klirens kloroprokaina iz cerebrospinalnog likvora putem difuzije kroz duru u epiduralni prostor i posljedične sistemske apsorpcije možda neće biti narušen do klinički značajne razine.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Vidjeti dio 4.9 u vezi akutne toksičnosti 2-kloroprokaina nakon intravenske primjene. Nekliničke studije su bile provedene u slučaju spinalne primjene. Neželjeni učinci u nekliničkim ispitivanjima primijećeni su samo pri izloženostima značajno većim od maksimalne izloženosti kod ljudi, što ukazuje da je značaj za kliničku primjenu veoma nizak.

Nisu provedena ispitivanja na životinjama za procjenu karcinogenog potencijala te reproduktivne i razvojne toksičnosti kloroprokaina.

*In vitro* ispitivanja genotoksičnosti nisu pronašla dokaze o postojanju značajnog mutagenog ili klastogenog potencijala 2-kloroprokaina.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

kloridna kiselina 3,7 % (za podešavanje pH vrijednosti)

natrijev klorid,

voda za injekcije.

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

## **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

Lijek se mora upotrijebiti odmah nakon prvog otvaranja.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati. Ampulu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Prozirna bezbojna ampula od stakla tipa I.

Kutija s 10 ampula, u kojoj svaka ampula sadrži 5 ml otopine za injekciju.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sintetica GmbH  
Albersloher Weg 11  
48155 Münster  
Njemačka

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-338339613

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 07. travnja 2020.

Datum posljednje obnove odobrenja: /

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

/