

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Clorotekal 20 mg/ml otopina za injekciju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju sadrži 20 mg kloroprocainklorida

1 bočica s 20 ml otopine sadrži 400 mg kloroprocainklorida

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

1 ml otopine sadrži 1,85 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 2,7 do 4,0.

Osmolalnost otopine kreće se od 250 do 300 mOsm/kg.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Perineuralna anestezija (blok perifernog živca) u odraslih osoba kod kojih planirani kratkotrajni kirurški zahvat (neće trajati dulje od 60 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 bolesnikovoj 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

Trajanje djelovanja kloroprocaina ovisi o dozi, a treba primjenjivati najmanju potrebnu dozu za postizanje učinkovitog bloka. Potrebno je utvrditi doziranje za svakog bolesnika i varira s postupkom anestezije,

H A L M E D
07 - 04 - 2020
ODOBRENO

vaskularnošću tkiva, dubinom anestezije te potrebnom stupnju opuštenosti mišića, trajanju željene anestezije te fizičkom stanju bolesnika.

Prilikom određivanja doze treba uzeti i u obzir istodobnu primjenu drugih lijekova.

Sljedeća tablica predstavlja vodič za doziranje za češće korištene blokove.

#### *Doziranje u odraslih*

<b>Postupak primjene anestezije</b>	<b>Volumen (ml)</b>	<b>Ukupna doza (mg)</b>
Blokovi glavnih živaca*	15-40	300-800
Blok pazušnog živca	20	400
Blok brahijalnog pleksusa	30-40	600-800
Femoralni blok	15-30	300-600
Blok ishijadičnog živca	20-30	400-600
Blokovi manjih živaca	0,5-5	10-100
Peribulbularni blok	5	100
Infraorbitalni blok	0,5-1	10-20

\* S obzirom na blok glavnog živca, može se dati preporuka samo za aksilarni blok. Trenutno nema iskustva s preporukama za specifično doziranje za druge blokove te se doziranje mora utvrditi na pojedinačnoj bazi.

Maksimalna preporučena doza u odraslih je 11 mg/kg ali ne smije prijeći maksimalnu ukupnu dozu od 800 mg (=40 ml) kloroprocainklorida.

#### *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 starijih bolesnika i 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

*Za perineuralnu uporabu (blok perifernog živca).*

Kloroprocain se može primijeniti kao pojedinačna doza.

Lijek se mora vizualno pregledati prije uporabe. Smiju se koristiti samo bистre 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-aminobenzoatna kiseline), druge esterske lokalne anestetike ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.,
- treba uzeti u obzir opće i specifične kontraindikacije perineuralne anestezije bez obzira na lokalni anestetik koji se koristi.
- intravenska regionalna anestezija (anestetik ubrizgava se u ekstremitet i pušta se da djeluje dok podveze zadržavaju anestetik unutar željenog područja),
- hipovolemija,
- ozbiljni problemi s provodljivošću srca.

### 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).
- 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.

Potreban je oprez kako bi se spriječilo davanje injekcija u upaljena područja.

U slučaju nenamjerne intravaskularne injekcije odmah se može javiti teška sistemska toksičnost (pogledajte dijelove 4.8 i 4.9).

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

Rijetka, ali ozbiljna neželjena nuspojava lokoregionalne anestezije je ozljeda perifernog živca uzrokovana nenamjernim oštećenjem anatomskih struktura guranjem igle. Većina je ozljeda prolazna te često subklinička ili su prisutne kao blage mononeuropatije. Rijetko ozljede mogu rezultirati trajnom ozljedom živca.

Intraartikularne infuzije lokalnih anestetika nakon artroskopskih i drugih kirurških zahvata je neodobrena primjena lijeka jer postoje izvješća nakon stavljanja lijeka u prometa o hondrolizi u bolesnika koji primaju takve infuzije.

Primjena u kirurgiji oka: kad se injekcije lokalnog anestetika primjenjuju za retrobulbarni blok, ne treba se pouzdati u gubitak osjeta rožnice za pitanje o tome je li bolesnik spreman za kirurški zahvat. To je zbog toga jer potpuni manjak osjeta rožnice obično prethodi klinički prihvatljivoj akineziji vanjskog očnog mišića. Kloroprokain i njegovi metaboliti značajno se izlučuju bubrezima te rizik od toksičnih reakcija može biti veći u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom. Budući su stariji bolesnici skloniji smanjenoj bubrežnoj funkciji potrebno je voditi računa o odabiru doze te može biti korisno pratiti bubrežnu funkciju.

Ovaj lijek sadrži 37 mg natrija po bočici volumena 20 ml što je jednako 1,85% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa SZO-a od 2 g natrija za odraslu osobu.

#### **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 cerebrovaskularni inzult. 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.

Istodobna uporaba inhibitora kolinesteraze poput antimastenika, ciklofosfamida, ehotiofata može inhibirati metabolizam kloroprokaina što dovodi do pojačanog rizika od toksičnosti.

#### **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 primjenjivati lijek Clorotekal tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Primjenu lijeka Clorotekal treba razmotriti samo ako očekivane koristi za majku premašuju potencijalne rizike za fetus. Ovo ne isključuje primjenu lijeka Clorotekal prilikom poroda 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 regionalnu anesteziju iz skupine estera. Te nuspojave općenito su povezane s dozom i mogu nastati iz ubrzane apsorpcije s mjesta injekcije, smanjene tolerancije ili nenamjerane intravaskularne injekcije otopine lokalnog anestetika. Pored sistemske toksičnosti povezane s dozom, nenamjerna subarahnoidna injekcija lijeka tijekom ciljanog provođenja blokova živaca blizu kičmenog stupa (posebice u području glave i vrata) može uzrokovati hipoventilaciju ili apneju („Totalna spinalna“). Nuspojave ovog lijeka teško je razdvojiti od fizioloških učinaka živčanog bloka (npr. smanjenje arterijskog tlaka, bradikardija), od izravnih učinaka (npr. povreda živaca) ili od neizravnih učinaka (npr. upala živaca) injekcije.

Tablični sažetak nuspojava Nuspojave navedene u nastavku u Tablici 1 klasificirane su prema klasifikaciji organskih sustava. Učestalost nuspojava u nastavku definirana je uporabom sljedećeg standarda: Vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1\ 000$  to  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  to  $< 1/1\ 000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave

<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 temperature te, potencijalno, simptomatologija anafilaktoidnog tipa (uključujući tešku hipotenziju)	
<i>Ozljeda, trovanje i proceduralne komplikacije</i>				
	komplikacija izazvana anestetikom.			
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>				
	anksioznost, nemir, parestezija, omaglica	znakovi i simptomi toksičnosti središnjeg živčanog sustava (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 nesvjesticu i respiratorni arest, gubitak kontrole nad mjehurom i crijevima, gubitak perinealnog osjeta i spolne funkcije te trajno neurološko oštećenje.	
<i>Poremećaji oka</i>				
			diplopija	
<i>Srčani poremećaji</i>				
		bradikardija	aritmija, depresija miokarda, srčani zastoj (rizik povećavaju visoke doze ili nehotična intravaskularna injekcija).	
<i>Krvožilni poremećaji</i>				
hipotenzija.		hipertenzija, hipotenzija pogoršana visokim dozama.		
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</i>				
			dispneja.	

<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 nuspojave: **navedenog u [Dodatku V.](#)**

### **4.9 Predoziranje**

Nije vjerojatno da će lijek Clorotekal, pri preporučenoj dozi primijenjenoj putem perineuralne injekcije, postići razine u plazmi koje bi mogle dovesti do sistemske toksičnosti. (vidi 5.2)

#### *Akutna sistemska toksičnost*

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

Jatrogene nuspojave javljaju se:

- nakon ubrizgavanja prekomjerne količine otopine
- kao posljedica nehotičnog ubrizgavanja u krvnu žilu

U slučaju nehotične intravenske primjene toksični učinak javlja se unutar jedne minute. Intravenska LD50 kloroprokain HCl je 97 mg/kg u miševa, 65 mg/kg u zamoraca i <30 mg/kg u pasa što što odgovara ekvivalentnoj dozi od 7.9 mg/kg, 14.1 mg/kg odnosno < 16.7 mg/kg u ljudi. Supkutana LD50 kloroprokainklorida 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 anestezije 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 čistim, mora se primjenjivati O<sub>2</sub> te mehanička ventilacija (intubacija) po potrebi.
- U slučaju kardiovaskularne depresije mora se stabilizirati cirkulacija.

Ako se jave 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 perineuralnu primjenu je vrlo brz (6 do 12 minuta), a trajanje djelovanja anestezije može iznositi do 100 minuta.

Bolesnici s uspješnim blokom bez ikakvog nadomještanja u prvih 45 minuta nakon pripremljenosti za kirurški zahvat su 90,8% s kloroprokainkloridom.

### **Pedijatrijska populacija**

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Clorotekal u svim podskupinama pedijatrijske populacije u perineuralnoj anesteziji (blok perifernog živca) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).



## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija i distribucija

Koncentracija u plazmi trebala bi biti zanemariva za perineuralnu 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.

## 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 i 4-amino-2-klorobenzoatne kiseline (glavnog metabolita).

## 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. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Prozirna bezbojna bočica od stakla tipa I volumena 20 ml.

Zatvarači na bočicama su bromobutilni čepovi, a zaštitni zatvarači su aluminijske „flip-off“ kapice.

Kutija s 1 bočicom koja sadrži 20 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-438588675

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

Datum prvog odobrenja: 07. travnja 2020.

Datum posljednje obnove odobrenja: /

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

/