

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml инжекционна дисперсия с удължено освобождаване
EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml инжекционна дисперсия с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml съдържа 13,3 mg бупивакаин в мултивезикуларна липозомна дисперсия.

Всеки флакон с 10 ml инжекционна дисперсия с удължено освобождаване съдържа 133 mg бупивакаин.

Всеки флакон с 20 ml инжекционна дисперсия с удължено освобождаване съдържа 266 mg бупивакаин.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

- Всеки 10 ml флакон съдържа 21 mg натрий.
- Всеки 20 ml флакон съдържа 42 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна дисперсия с удължено освобождаване

Бяла до почти бяла водна липозомна дисперсия.

Инжекционната дисперсия с удължено освобождаване има рН между 5,8 и 7,8 и е изотонична (260 – 330 mOsm/kg).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

EXPAREL liposomal е показан (вж. точка 5.1):

- при възрастни за блокада на брахиалния плексус или блокада на феморалния нерв за лечение на постоперативна болка.
- при възрастни и деца на 6 или повече години като проводна анестезия за лечение на соматична постоперативна болка от хирургични рани с малък до среден размер.

4.2 Дозировка и начин на приложение

EXPAREL liposomal трябва да се прилага в условия, където има на разположение обучен персонал и подходяща реанимационна апаратура за своевременно лечение на пациенти, при които има проява на неврологична или сърдечна токсичност.

Дозировка

Препоръчителната доза EXPAREL liposomal при възрастни и деца на 6 или повече години се определя на база следните фактори:

- Размер на оперативното поле

- Обем, необходим за обхващане на областта
- Особености на отделния пациент

Не трябва да се превишава максималната доза 266 mg (20 ml неразреден лекарствен продукт).

Проводна анестезия (инфилтриране около хирургични рани с малък до среден размер)

- При пациенти, подложени на бунионектомия, се прилагат общо 106 mg (8 ml) EXPAREL liposomal, като 7 ml се инфилтрират в тъканите, около остеотомията, а 1 ml е инфилтриран в подкожната тъкан.
- При пациенти, подложени на хемороидектомия, общо 266 mg (20 ml) EXPAREL liposomal се разреждат с 10 ml физиологичен разтвор, получените общо 30 ml се разделят на шест части по 5 ml, инжектират се чрез визуализиране на аналния сфинктер под формата на циферблат на часовник и по една част бавно се инфилтрира на всяко от четните числа, за да се получи проводна анестезия.
- При педиатрични пациенти на възраст 6 и повече години EXPAREL liposomal трябва да се прилага при доза 4 mg/kg (максималната да не надвишава 266 mg). EXPAREL liposomal може да се прилага или „както е“, или разреден с нормален (0,9 %) физиологичен разтвор, за да се увеличи обемът до крайна концентрация от 0,89 mg/ml (т.е. 1:14 обемно разреждане). Общият обем на разреждане ще зависи от дължината на разреза. Примери са дадени в точка 6.6.

Периферна нервна блокада (феморалния нерв и брахиалния плексус)

- При пациенти, подложени на тотална колянна артропластика (ТКА), общо 266 mg (20 ml) EXPAREL liposomal се прилагат за блокада на феморалния нерв.
- При пациенти, подложени на тотална раменна артропластика или възстановяване на ротаторния маншон, общо 133 mg (10 ml) EXPAREL liposomal се разреждат с 10 ml физиологичен разтвор за получаване на общ обем от 20 ml, и се прилагат за нервна блокада на брахиалния плексус.

Едновременно приложение с други локални анестетици

Токсичните ефекти на локалните анестетици са адитивни и тяхното едновременно приложение, като се вземе предвид дозата на локалния анестетик и удълженото освобождаване на EXPAREL liposomal, трябва да се извършва с повишено внимание, включително наблюдение за неврологични реакции и реакции от страна на сърдечносъдовата система, свързани със системната токсичност на локалните анестетици. Вижте точка 4.5.

EXPAREL liposomal е липозомен препарат и не трябва да се използва взаимозаменяемо с други лекарствени форми на бупивакаин. Бупивакаинов хидрохлорид (лекарствена форма с незабавно освобождаване) и EXPAREL liposomal могат да се прилагат едновременно в една и съща спринцовка, стига съотношението на дозата в милиграми на разтвора бупивакаин спрямо EXPAREL liposomal да не надвишава 1:2. Ако се приготвя смес, общото количество на използвания бупивакаин (EXPAREL liposomal + бупивакаинов HCl) не трябва да превишава 400 mg еквиваленти на бупивакаинов HCl при възрастни. За повече информация вижте точка 4.4.

Специални популации

Старческа възраст (65 и повече години)

Трябва да се подхожда с внимание при избора на доза EXPAREL liposomal при пациенти в старческа възраст, тъй като е известно, че бупивакаин се екскретира основно чрез бъбреците и рискът от токсични реакции към бупивакаин може да бъде по-голям при пациенти с нарушена

бъбречна функция. Не се налага коригиране на дозата, въпреки това не може да се изключи по-голяма чувствителност при някои по-възрастни индивиди (вж. точка 5.1 и 5.2).

Рискът от падания може да се увеличи при пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

Известно е, че бупивакаин или неговите метаболити се екскретират основно чрез бъбреците и рискът от токсични реакции може да бъде по-голям при пациенти с нарушена бъбречна функция. Когато се извършва избор на доза EXPAREL liposomal, нарушената бъбречна функция трябва да се вземе предвид (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Бупивакаин, се метаболизира в черния дроб. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане (скор 5-6 по скалата на Child-Pugh) или умерено чернодробно увреждане (скор 7-9 по скалата на Child-Pugh). Данните са недостатъчни, за да се препоръча употребата на EXPAREL liposomal при пациенти с тежко (скор ≥ 10 по скалата на Child-Pugh) чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

EXPAREL liposomal може да се прилага при педиатрични пациенти на възраст 6 и повече години при доза 4 mg/kg (максималната да не надвишава 266 mg) за употреба като единична доза за проводна анестезия за лечение на соматична постоперативна болка от хирургични рани с малък до среден размер.

Безопасността и ефикасността на EXPAREL liposomal все още не са установени за приложение като проводна анестезия при деца на възраст от 1 до под 6 години, нито като нервна блокада при деца на възраст от 1 до под 18 години. Липсват данни.

EXPAREL liposomal не трябва да се използва при деца на възраст под 1 година, тъй като новородените и кърмачетата имат намалена способност да метаболизират анестетиците поради незрялост на чернодробната система.

Начин на приложение

EXPAREL liposomal е за приложение само чрез инфилтрация или перинеурално приложение.

EXPAREL liposomal е предназначен само за еднократно приложение.

EXPAREL liposomal трябва да се инжектира бавно (обикновено 1 до 2 ml на всяко инжектиране) с честа аспирация, когато е клинично подходящо, за да се провери за наличие на кръв и да се сведе до минимум рискът от неволно интраваскуларно инжектиране.

EXPAREL liposomal трябва да се прилага с игла с размер 25 gauge или по-голям, за да се запази структурната цялост на частиците липозомен бупивакаин.

За указания относно приготвянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Свръхчувствителност към локални анестетици от амиден тип.
- Парацервикална блокада в акушерската анестезия поради риск от фетална брадикардия или смърт.
- Вътресъдово приложение.
- Вътреставно приложение (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефикасността и безопасността не са установени при големи коремни, съдови и торакални хирургични операции.

Системна токсичност на локалните анестетици (Local anaesthetic systemic toxicity, LAST)

Тъй като съществува потенциален риск от тежки животнозастрашаващи нежелани реакции, свързани с прилагането на бупивакаин, всеки продукт, съдържащ бупивакаин, трябва да се прилага в условия, където има на разположение обучен персонал и апаратура за незабавно лечение на пациенти, които показват данни за неврологична или сърдечна токсичност.

След инжектиране на бупивакаин трябва да се извършва внимателно и постоянно проследяване на сърдечносъдовите и дихателните (адекватност на вентилацията) жизненоважни показатели, и състоянието на съзнание на пациента. Безпокойство, тревога, несвързана реч, виене на свят, изтръпване и мравучкане на устата и устните, метален вкус, шум в ушите, замаяност, замъглено виждане, тремор, потрепване, депресия или сънливост могат да бъдат ранни предупредителни признаци на токсичност по отношение на централната нервна система.

Токсичните концентрации на локалните анестетици в кръвта потискат сърдечната проводимост и възбудимост, което може да доведе до атриовентрикуларна блокада, камерна аритмия и сърдечен арест, което може да бъде летално. Освен това токсичните концентрации на локалните анестетици в кръвта потискат контрактилитета на миокарда и причиняват периферна вазодилатация, което води до намаляване на сърдечния дебит и артериалното кръвно налягане.

Острите спешни случаи, дължащи се на неврологична или сърдечносъдова токсичност от локални анестетици, обикновено се свързват с високи плазмени концентрации, открити по време на терапевтична употреба на локални анестетици или поради неволно интраваскуларно инжектиране на разтвор на локален анестетик (вж. точки 4.3 и 4.9).

Многократното приложение на бупивакаин и други продукти, съдържащи амиди, може да доведе до значително повишаване на плазмените концентрации с всяка следваща доза поради бавно кумулиране на активното вещество или неговите метаболити, или поради бавно метаболитно разграждане. Толерантността към повишени концентрации в кръвта варира в зависимост от състоянието на пациента.

Потенциални случаи на LAST са наблюдавани при постмаркетингови условия. Въпреки че преобладаващата част с документирано време до поява са наблюдавани в рамките на по-малко от 1 час след приложение на EXPAREL liposomal, съобщава се за малък брой случаи с време до поява над 24 часа. Не е установена връзка между случаите на потенциална LAST с хирургична процедура или начин на приложение при EXPAREL liposomal, но повторно приложение на EXPAREL liposomal, предозиране или съпътстваща употреба с други локални анестетици може да увеличи риска от LAST (вж. точка 4.5).

Неврологични ефекти

Реакциите от страна на централната нервна система се характеризират с възбуда и/или депресия. Може да се появи безпокойство, тревога, виене на свят, шум в ушите, замъглено виждане или тремор, с възможност да се стигне до конвулсии. Възбудата обаче може да бъде преходна или да липсва, като депресията да е първата проява на нежелана реакция. Това може бързо да бъде последвано от сънливост, изпадане в безсъзнание и спиране на дишането. Други ефекти от страна на централната нервна система могат да включват гадене, повръщане, втрисане и свиване на зениците. Честотата на случаите на конвулсии, свързани с използването на локални анестетици, варира в зависимост от използваната процедура и приложената обща доза.

Неврологичните ефекти след проводна анестезия могат да включват продължителна анестезия, парестезии, слабост и парализа, всеки от които може да протече с бавно или непълно възстановяване, или да не настъпи такава.

Нарушаване на функциите на сърдечносъдовата система

Бупивакаин трябва да се използва с повишено внимание и при пациенти с нарушена функция на сърдечносъдовата система, тъй като при тях способността да компенсират функционалните промени, свързани с удължаване на атриовентрикуларната проводимост, предизвикани от тези лекарствени продукти, може да е по-слаба.

Чернодробно увреждане

Бупивакаин се метаболизира в черния дроб, така че трябва да се използва внимателно при пациенти с чернодробно заболяване. Пациентите с тежко чернодробно заболяване са изложени на по-голям риск от достигане на токсични плазмени концентрации поради неспособността им да метаболизират нормално локалните анестетици. Трябва да се има предвид необходимостта от засилено наблюдение за системна токсичност на локалните анестетици при пациенти с умерено до тежко чернодробно заболяване (вж. точки 4.2 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Само 6 % от бупивакаин се екскретира непроменен в урината. Известно е, че метаболитите на бупивакаин се екскретират екстензивно през бъбреците. Екскрецията в урината се влияе от бъбречната перфузия и факторите, влияещи върху рН на урината. Подкиселяването на урината ускорява бъбречното елиминиране на локалните анестетици. Различните фармакокинетични параметри на локалните анестетици могат да бъдат значително променени от наличието на бъбречно заболяване, от факторите, повлияващи рН на урината и от бъбречния кръвоток. По този начин рискът от токсични реакции към този лекарствен продукт може да бъде по-голям при пациенти с нарушена бъбречна функция.

Алергични реакции

Алергичен тип реакции могат да се появят рядко в резултат на свръхчувствителност към локалния анестетик или към други съставки на лекарствената форма. Тези реакции се характеризират с признаци като уртикария, сърбеж, еритем, ангионевротичен оток (включително оток на ларинкса), тахикардия, кихане, гадене, повръщане, замаяност, синкоп, прекомерно изпотяване, повишена температура и възможни симптоми подобни на анафилактични реакции (включително тежка хипотония). За кръстосана чувствителност е съобщавано сред принадлежащите към групата на локалните анестетици от амиден тип. Алергичните симптоми трябва да се лекуват симптоматично.

Хондролита

Вътреставните вливания на локални анестетици, включително EXPAREL liposomal, след артроскопски и други хирургични процедури са противопоказани (вж. точка 4.3). Има постмаркетингови съобщения за хондролита при пациенти, получаващи такива инфузии.

Метхемоглобинемия

Съобщени са случаи на метхемоглобинемия във връзка с приложението на локални анестетици. Въпреки че всички пациенти са изложени на риск от метхемоглобинемия, деца под 6-месечна възраст и пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа, вродена или идиопатична метхемоглобинемия, сърдечна или белодробна недостатъчност, или едновременно експозиция на средства с окислителни свойства или техните метаболити (вж. точка 4.5) са по-податливи на развитие на клинични прояви на заболяването. Ако при тези пациенти трябва да се използват

локални анестетици, препоръчва се те да се наблюдават внимателно за симптоми и признаци на метхемоглобинемия.

Признаци и симптоми на метхемоглобинемия могат да се появят веднага или появата им да се забави няколко часа след експозицията, като се характеризират с цианотичен цвят на кожата и необичаен цвят на кръвта. Нивата на метхемоглобин може да продължат да се повишават; затова е необходимо незабавно лечение за предотвратяване на по-сериозни нежелани реакции от страна на централната нервна система и сърдечносъдовата система, включително припадъци, кома, аритмии и смърт. Приемът на бупивакаин, както и на всеки друг лекарствен продукт с окислителни свойства, трябва да се прекрати. В зависимост от тежестта на симптомите, пациентите могат да се повлияят от поддържащи грижи (т.е. кислородна терапия, хидратация). По-тежките симптоми могат да изискват лечение с метиленово синьо, обменна трансфузия или хипербаричен кислород.

Предупреждения и предпазни мерки, специфични за EXPAREL liposomal

Различните лекарствени форми на бупивакаин не са биоеквивалентни, дори ако дозата в милиграми е една и съща. Затова е невъзможно преобразуването на дозата от които и да е други лекарствени форми на бупивакаин в EXPAREL liposomal и обратно. Не трябва да се прави заместване с други продукти, съдържащи бупивакаин.

Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на EXPAREL liposomal и бупивакаинов HCl, по-специално при приложение в силно кръвоснабдени зони, където се очаква по-висока системна абсорбция. Смесването на EXPAREL с други локални анестетици не е проучено при деца и не се препоръчва.

Използването на EXPAREL liposomal, последвано от други лекарствени форми на бупивакаин, не е проучено в клинични изпитвания. На базата на клиничната ситуация обаче може да се прилага бупивакаинов хидрохлорид, като се вземат предвид съответните ФК профили и съображенията, свързани с отделния пациент. Както при всички локални анестетици лекарите трябва да оценяват риска от системна токсичност на локалните анестетици въз основа на общата доза по отношение на времето на приложение.

EXPAREL liposomal не е оценяван за следните приложения и следователно не се препоръчва при тези видове аналгезия или пътища на въвеждане:

- епидурално
- интратекално

EXPAREL liposomal не се препоръчва да се използва за блокада на феморалния нерв, ако ранната мобилизация и движение са част от плана за възстановяване на пациента (вж. точка 4.7). При употреба на EXPAREL liposomal може да възникне загуба на сензорна и/или двигателна функция, но това е временно и степента на загуба и продължителността варират в зависимост от мястото на инжектиране и приложената доза. Както се вижда по време на клиничните изпитвания, всяка временна загуба на сензорна и/или двигателна функция може да продължи до 5 дни.

Помощни вещества с известно действие

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 21 mg натрий на 10 ml флакон и 42 mg натрий на 20 ml флакон, които са еквивалентни съответно на 1,1 % и 2,1 % от препоръчителния от Световната здравна организация (СЗО) максимален дневен прием 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Употреба на EXPAREL liposomal с други локални анестетици

При допълнително приложение на локални анестетици в рамките на 96 часа след приложение на EXPAREL liposomal, трябва да отчита общата експозиция на бупивакаин.

EXPAREL liposomal трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, получаващи други локални анестетици или активни вещества, структурно подобни на локалните анестетици от амиден тип, напр. определени антиаритмични средства, като лидокаин и мексилетин, тъй като системните токсични ефекти са адитивни.

Други продукти, съдържащи бупивакаин

Влиянието върху фармакокинетичните и/или физикохимичните свойства на EXPAREL liposomal, когато се прилага едновременно с бупивакаинов HCl, зависи от концентрацията. Следователно бупивакаинов HCl може да се прилага едновременно в една и съща спринцовка, стига съотношението на дозата в милиграми на разтвора бупивакаинов HCl към EXPAREL liposomal да не надвишава 1:2. Общото количество на прилаганите едновременно бупивакаинов HCl и EXPAREL liposomal не трябва да превишава 400 mg еквиваленти на бупивакаинов HCl при възрастни (вж. точки 4.4 и 6.6).

Небупивакаинови локални анестетици

EXPAREL liposomal трябва да се смесва само с бупивакаин, тъй като е установено, че смесването с лидокаин, ропивакаин или мепивакаин предизвиква незабавно освобождаване на бупивакаин от мултивезикуларните липозоми на системата за доставяне на лекарството. Когато EXPAREL liposomal се смеси с лидокаин, лидокаинът се свързва с липозомите и води до незабавно изместване и освобождаване на бупивакаин. Това изместване може да бъде предотвратено като се подсигури прилагане на EXPAREL liposomal поне 20 минути след прилагане на лидокаин. Няма данни в подкрепа на прилагането на други локални анестетици преди приложението на EXPAREL liposomal.

Лекарствени продукти с окислителни свойства

Пациентите, на които се прилагат локални анестетици, могат да бъдат изложени на повишен риск от развитие на метхемоглобинемия, при едновременна експозиция на следните лекарствени продукти с окислителни свойства:

- Нитрати/нитрити – нитроглицерин, нитропрусид, азотен оксид, двуазотен оксид
- Локални анестетици – бензокаин, лидокаин, бупивакаин, мепивакаин, тетракаин, прилокаин, прокаин, артикаин, ропивакаин
- Антинеопластични лекарствени продукти – циклофосфамид, флутамид, расбуриказа, изофамид, хидроксиурея
- Антибиотици – дапсон, сулфонамиди, нитрофурантоин, парааминосалицилова киселина
- Антималарийни средства – хлорохин, примахин
- Антиконвулсанти – фенитоин, натриев валпроат, фенобарбитал
- Други лекарствени продукти – ацетаминофен, метоклопрамид, сулфонамиди (напр. сулфасалазин), хинин

Други лекарствени продукти

Когато се прилага локален антисептик като повидон-йод, мястото трябва да се остави да изсъхне, преди там да се приложи EXPAREL liposomal. Не трябва да се допуска EXPAREL liposomal да влиза в контакт с антисептици като разтвор на повидон-йод (вж. също точка 6.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на бупивакаин при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). EXPAREL liposomal не се препоръчва по време на бременност и при жени с детороден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Бупивакаин и неговият метаболит, пипеколоксилдид, присъстват в ниски нива в кърмата. Няма налична информация за ефектите на лекарствения продукт при кърмачета на естествено хранене или ефекти на лекарствения продукт върху образуването на кърма. Поради потенциала за сериозни нежелани реакции при кърмачета трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови лечението/не се приложи терапията с EXPAREL liposomal, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват клинични данни за ефектите на EXPAREL liposomal върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Бупивакаин може да повлияе в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат информирани предварително, че липозомна дисперсия на бупивакаин, може да причини временна загуба на сетивност или двигателна функция. Потенциалната загуба на сензорна и/или двигателна функция при употребата на EXPAREL liposomal е временна и варира по степен и продължителност в зависимост от мястото на инжектиране, начина на приложение (т.е. проводна анестезия или блокада на нерв) и прилаганата доза и може да продължи до 5 дни, както се вижда от клиничните изпитвания.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции ($\geq 5\%$), свързани с EXPAREL liposomal в клиничните изпитвания, са дисгеузия (6,0 %) и орална хипоестезия (6,5 %).

Най-важните сериозни нежелани реакции, свързани с EXPAREL liposomal, са системни токсични реакции. Системните токсични реакции обикновено се проявяват скоро след приложението на бупивакаин, но в някои случаи могат да се забавят. Тежката токсичност по отношение на централната нервна система вследствие приложение на EXPAREL liposomal може да доведе до конвулсии ($< 0,001\%$ от постмаркетингови данни). Тежката сърдечна токсичност, дължаща се на EXPAREL liposomal, може да доведе до тежка дисритмия (0,7 % в клиничните изпитвания), тежка хипотония (0,7 % в клиничните изпитвания) и/или сърдечен арест ($< 0,001\%$ от постмаркетингови данни).

Табличен списък на нежеланите реакции при възрастни

Нежеланите реакции при възрастни, свързани с EXPAREL liposomal от постмаркетинговото наблюдение, са представени по-долу в таблица 1 съгласно класификацията на MedDRA по системно-органни класове, и по честота. Категориите по честота се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде

направена оценка). В рамките на всяка група по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Таблица на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) при възрастни

Системо-органен клас	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота	Свръхчувствителност
Психични нарушения	Редки	Състояние на обърканост, тревожност
Нарушения на нервната система	Чести	Дисгеузия
	Нечести	Двигателна дисфункция, загуба на сетивност, замаяност, сънливост, хипоестезия, усещане за парене, главоболие
	Редки	Синкоп, моноплегия, пресинкоп, летаргия
	С неизвестна честота	Припадък, парализа
Нарушения на очите	Редки	Увреждане на зрението, замъглено виждане
Нарушения на ухото и лабиринта	Редки	Диплакузис
Сърдечни нарушения	Нечести	Брадикардия, тахикардия
	Редки	Предсърдно мъждене, тахиаритмия, синусова тахикардия
	С неизвестна честота	Сърдечен арест
Съдови нарушения	Нечести	Хипотония
	Редки	Хипертония, зачервяване
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Редки	Апнея, хипоксия, ателектаза, задух, орофарингеална болка
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Повръщане, запек, орална хипоестезия, гадене
	Редки	Хематохезия, дисфагия, абдоминална дистензия, коремна дискомфорт, коремна болка в горната част, диария, хиперсекреция на слюнчените жлези, сухота в устата, диспепсия, сърбеж в устата, орална парестезия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Уртикария, генерализиран сърбеж, пруритус, дразнене на кожата
	Редки	Лекарствен дерматит, хиперхидроза, еритем, обрив, промяна в цвета на ноктите
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Намалена подвижност, мускулна слабост, мускулни спазми, мускулни потрепвания, артралгия
	Редки	Оток на ставите, болка в слабините, скованост на ставите, мускулно-скелетна болка в гръдния кош, болка в крайниците
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	С неизвестна честота	Задържане на урина
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести	Пирексия
	Редки	Периферен оток, несърдечна болка в гръдния кош, втрисане, усещане за горещина, болка на мястото на инжектиране, болка
	С неизвестна честота	Липса на ефикасност
Изследвания	Нечести	Повишен креатинин в кръвта, повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза
	Редки	Елевация на ST-сегмента на електрокардиограмата, повишени чернодробни ензими, увеличен брой на белите кръвни клетки
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Контузия, оток вследствие на процедурата, падане
	Редки	Мускулна травма, серома, раневи усложнения, еритем на мястото на разреза, процедурна болка

Системо-органен клас	Честота	Нежелани лекарствени реакции
	С неизвестна честота	Системна токсичност при локалните анестетици (LAST)

Табличен списък на нежеланите реакции при педиатричната популация

Нежеланите реакции, свързани с EXPAREL liposomal, при педиатрични пациенти, от клинични изпитвания и постмаркетинговото наблюдение, са представени по-долу в таблица 2 съгласно системо-органната класификация по MedDRA и по честота. Категориите по честота се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2 Таблица на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) при деца

Системо-органен клас	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Анемия
Нарушения на имунната система	Чести	Свърхчувствителност
Психични нарушения	Чести	Тревожност
Нарушения на нервната система	Чести	Хипестезия, парестезия, усещане за парене, замаяност, дисгеузия и синкоп
	С неизвестна честота	Сънливост
Нарушения на очите	Чести	Увреждане на зрението, замъглено виждане
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Хипоакузис
Сърдечни нарушения	Много чести	Тахикардия
	Чести	Брадикардия
Съдови нарушения	Много чести	Хипотония
	Чести	Хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Диспнея, тахипнея
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Повръщане, запек, гадене
	Чести	Коремна болка, диария, орална хипестезия, диспепсия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Сърбеж
	Чести	Обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулни потрепвания
	Чести	Мускулно-скелетна болка в гръдния кош, болка в крайниците, мускулна слабост, мускулни спазми
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка в гърдите, пирексия
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	Забавено възстановяване от анестезия, сером, падане
	С неизвестна честота	Системна токсичност на локалните анестетици (LAST)

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Клинична картина

Съобщенията за предозиране с EXPAREL liposomal, прилаган самостоятелно или в комбинация с друг локален анестетик са редки. Системни токсични реакции, засягащи главно централната нервна система и сърдечносъдовата система, могат да се появят вследствие на високи концентрации на локални анестетици в кръвта. Приблизително 30 % от съобщенията за предозиране са свързани с нежелани реакции.

Признаците и симптомите на предозиране може да включват симптоми от страна на ЦНС (периорална парестезия, замаяност, дизартрия, обърканост, замъглено съзнание, сензорни и зрителни нарушения и евентуално конвулсии) и сърдечносъдови ефекти (които варират от хипертония и тахикардия до миокардна депресия, хипотония, брадикардия и асистолия).

Лечение при предозиране с локални анестетици

При първите признаци на предозиране с локален анестетик трябва да се приложи кислород.

Първата стъпка в лечението на конвулсии, както и на хиповентилация или апнея, се състои в оказване на незабавна помощ за поддържане на проходимостта на дихателните пътища и асистирана или контролирана вентилация с кислород и система за подаване, позволяваща незабавно създаване на положително налягане в дихателните пътища с помощта на маска. Веднага след въвеждането на тези мерки за вентилация трябва да се оцени адекватността на циркулацията, като се има предвид, че лекарствените продукти, използвани за лечение на конвулсии, понякога потискат циркулацията, когато се прилагат интравенозно. Ако конвулсиите продължат, въпреки адекватното респираторно подпомагане, и ако състоянието на кръвообращението позволява, интравенозно на малки стъпки могат да се прилагат ултра краткодействащ барбитурат (като тиопентал или тиамилал) или бензодиазепин (като диазепам). Поддържащото лечение на циркулаторна депресия може да изисква прилагане на течности за венозно вливане и, когато е подходящо, вазопресор, според клиничната ситуация (като ефедрин за усилване на контрактилната сила на миокарда).

Ако не бъдат лекувани незабавно както гърчовете, така и потискането на сърдечносъдовата система, това може да доведе до хипоксия, ацидоза, брадикардия, дисритмии и сърдечен арест. Ако се стигне до сърдечен арест, трябва да се въведат стандартни мерки за кардиопулмонална реанимация.

Ако след първоначално прилагане на кислород чрез маска възникне затруднение при поддържането на проходимостта на дихателните пътища или ако е показана продължителна поддържаща вентилация (асистирана или контролирана), може да бъде показана ендотрахеална интубация при използване на лекарствени продукти и техники.

При постмаркетингови условия за лечение на някои случаи на предозиране се използва липидна емулсия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Анестетици, амиди, АТС код: N01BB01

Механизъм на действие

Бупивакаин химически и фармакологично принадлежи към групата на локалните анестетици от амиден тип. Той е хомолог на мепивакаин и е химически подобен на лидокаин.

Локалните анестетици блокират генерирането и провеждането на нервни импулси вероятно чрез повишаване на прага за електрическа възбудимост в нерва, чрез забавяне на разпространението на нервния импулс и чрез намаляване на скоростта на разпространение на акционния потенциал.

Фармакодинамични ефекти

Системната абсорбция на локални анестетици оказва влияние върху сърдечносъдовата и централната нервна системи. При концентрации в кръвта, постигнати с нормални терапевтични дози и път на въвеждане, промените в сърдечната проводимост, възбудимост, рефрактерност, контрактилитет и периферна съдова резистентност са минимални. Токсичните концентрации в кръвта на локалните анестетици обаче намаляват сърдечната проводимост и възбудимост, което може да доведе до атриовентрикуларна блокада, камерни аритмии и сърдечен арест, което може да бъде летално. Освен това токсичните концентрации на локалните анестетици в кръвта потискат контрактилитета на миокарда и причиняват периферна вазодилатация, което води до намаляване на сърдечния дебит и артериалното кръвно налягане.

Плазмените нива на бупивакаин, при които има проява на токсичност, могат да варират. Въпреки, че се съобщава, че концентрации от 2000 до 4000 ng/ml предизвикват ранни субективни симптоми на токсичност на бупивакаин спрямо ЦНС, симптоми на токсичност са съобщавани при ниски нива като 800 ng/ml.

Клинична ефикасност и безопасност

Клинични проучвания, потвърждаващи ефикасността

Ефикасността на EXPAREL liposomal е оценена в четири двойнослепи, контролирани изпитвания, включващи 703 пациенти с умерена до тежка остра болка (интензивност на болката ≥ 4 по скала 0–10). Острата болка е оценена в продължение на 24 часа след бунионектомия, 48 часа след тотална раменна артропластика/възстановяване на ротаторния маншон и 72 часа след хемороедектомия и тотална колянна артропластика. От 703 пациенти, 352 са получили лечение с EXPAREL liposomal, а 351 са получили плацебо. Полът на пациентите е в зависимост от типа на операцията (съотношение мъже/жени 329/374), средната възраст е 53,4 години (диапазон 18–88 години [23,2 % (n = 163) са ≥ 65 години и 6,3 % (n = 44) са ≥ 75 години (т.е. в старческа възраст)]), ИТМ 27,9 kg/m² (диапазон 18,7–43,9), расата е предимно бяла (82,9 %). Първичната крайна точка за всички основни проучвания е площта под кривата (AUC) на скората за интензивност на болката. Спасителна терапия за болка е била налична във всички проучвания и е била съобразена с вида на операцията и клиничната практика по време на провеждането на проучването.

Таблица 3 Обобщение на резултатите за основната крайна точка болка в проучвания фаза 3

Проучване/Вид операция	EXPAREL liposomal Доза (n) / Контрола (n)	Първична крайна точка	Разлика в лечението (95 % ДИ)	p-стойност ^a
Обобщение на резултатите за основната крайна точка болка при проучвания за локална аналгезия				
Проводна анестезия/хемороедектомия	266 mg (94)/плацебо (93)	AUC NRS-R ₀₋₇₂	-61 (-90, -31)	<0,0001
Проводна анестезия/бунионектомия	106 mg (97)/плацебо (96)	AUC NRS-R ₀₋₂₄	-22 (-35, -10)	0,0005
Обобщение на резултатите за основната крайна точка болка при проучвания за регионална аналгезия				
Блокада на феморалния нерв/ТКА ^b	266 mg (92)/плацебо (91)	AUC NRS-R ₀₋₇₂	-96,5 (-144, -49)	<0,0001
Нервна блокада на брахиалния плексус/TSA/RCR	133 mg (69)/плацебо (71)	AUC VAS ₀₋₄₈	-118 (-151, -84)	<0,0001

^a: неинферирна p-стойност; ^b: Проучването на ТКА е комбинирано проучване Фаза 2 (Част 1) и Фаза 3 (Част 2); тук са показани само резултати от Фаза 3.

AUC: площ под кривата (area under the curve); NRS-R: Числова оценъчна скала в покой (numeric rating scale at rest); ТКА: тотална колянна артропластика (total knee arthroplasty); VAS: визуална аналогова скала (visual analogue scale); TSA: тотална раменна артропластика (total shoulder arthroplasty); RCR: възстановяване на ротаторния маншон (rotator cuff repair); (n): брой участници (number of subjects).

Таблица 4 Обобщение на резултатите за основната, свързана с употреба на опиоиди, крайна точка в проучвания фаза 3

Вид блокада/ Вид операция	EXPAREL liposomal Доза/Контрола	Употреба на опиоиди като спасително лекарство	Участници, неупотребявали опиоиди
Обобщение на резултатите за основната, свързана с употреба на опиоиди, крайна точка при проучвания за локална аналгезия			
Проводна анестезия/хемороедектомия	266 mg/плацебо	Средно геометрична стойност на LS: 9,9 спрямо 18,2 ММЕ (45 % намаление на съотношението на най-малките квадрати (LS) на средните геометрични в продължение на 72 часа; p=0,0006)	Неупотребявали опиоиди в продължение на 72 часа: (26/94) в групата на EXPAREL liposomal спрямо (9/93) в групата на плацебо (p=0,0007)
Проводна анестезия/бунионектомия	106 mg/плацебо	Средна стойност на LS 3,8 спрямо 4,7 таблетки (19 % намаление на средния брой на таблетките Percocet (5 mg оксикодон/325 mg парацетамол), използвани в продължение на 24 часа; p=0,0077)	Неупотребявали опиоиди в продължение на 24 часа: (7/97) в групата на EXPAREL liposomal спрямо (1/96) в групата на плацебо (p=0,040)

Вид блокада/ Вид операция	EXPAREL liposomal Доза/Контрола	Употреба на опиоиди като спасително лекарство	Участници, неупотребявали опиоиди
Обобщение на резултатите за основната, свързана с употреба на опиоиди, крайна точка при проучвания на регионална аналгезия			
Блокада на феморалния нерв ^a / ТКА	266 mg/плацебо	Средна геометрична стойност на LS: 93,2 спрямо 122,1 ММЕ (26% намаление на съотношението на най-малките квадрати (LS) на средните геометрични в продължение на 72 часа; p=0,0016)	В нито една група няма участници, неупотребявали опиоиди в продължение на 72 часа
Нервна блокада на брахиалния плексус/TSA/RCR	133 mg/плацебо	Средна стойност на LS: 25,0 спрямо 109,7 ММЕ (77 % намаление на съотношението на най-малките квадрати (LS) на средните геометрични в продължение на 48 часа; p<0,0001)	Неупотребявали опиоиди в продължение на 48 часа: (9/69) в групата на EXPAREL liposomal спрямо (1/71) в групата на плацебо (p=0,008)

^a: Проучването на ТКА е комбинирано проучване Фаза 2 (Част 1) и Фаза 3 (Част 2).

ТКА: тотална колянна артропластика (total knee arthroplasty); RCR: възстановяване на ротаторния маншон (rotator cuff repair); ММЕ = метод на моментите (Methods-of-Moments); LS = най-малките квадрати (Least square).

От 1645 пациенти в клиничните проучвания с EXPAREL liposomal при проводна анестезия и периферан нервна блокада, 469 пациенти са били на възраст 65 или повече години, а 122 пациенти са били на 75 или повече години.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с EXPAREL liposomal в една или повече подгрупи на педиатричната популация при следоперативна аналгезия (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Безопасността и фармакокинетиката на EXPAREL, когато се прилага като проводна анестезия при педиатрични пациенти на възраст 6 и повече години, се подкрепя от данни от проучване 319, отворено, многоцентрово проучване фаза 3 за оценка на EXPAREL, когато се прилага чрез инфилтриране при педиатрични участници на възраст от 12 до под 17 години, подложени на операция на гръбначния стълб (група 1, n = 61) и при педиатрични участници на възраст от 6 до под 12 години, подложени на операция на гръбначния стълб или на сърдечна операция (група 2, n = 34). В група 1 участниците са рандомизирани 1:1 да получат единична доза EXPAREL 4 mg/kg (максимум 266 mg) или от бупивакаин HCl 2 mg/kg (максимум 175 mg). В група 2 всички участници са получили единична доза EXPAREL 4 mg/kg (максимум 266 mg). Основната цел на проучването е да се оцени фармакокинетиката на EXPAREL при деца на 6 и повече години.

5.2 Фармакокинетични свойства

EXPAREL liposomal представлява бупивакаин, капсулиран в мултивезикуларна липозомна система за доставяне на лекарства. След приложение бупивакаин се освобождава бавно от липозомите за продължителен период от време.

Абсорбция

При приложението на EXPAREL liposomal се установяват системни плазмени нива на бупивакаин в продължение на 96 часа след локална инфилтрация и в продължение на 120 часа

след блокада на нерв. Като цяло при периферните нервни блокади е установено, че системните плазмени нива на бупивакаин се запазват по-дълго в сравнение с локалната инфилтрация. Системните плазмени нива на бупивакаин след приложение на EXPAREL liposomal не са свързани с локална ефикасност. Скоростта на системната абсорбция на бупивакаин зависи от общата доза на приложеното лекарство, пътя на въвеждане и кръвоснабдяването на мястото на приложение.

Дескриптивни статистически данни за фармакокинетичните параметри на представителни дози EXPAREL liposomal при проводна анестезия и периферна нервна блокада при възрастни са представени съответно в Таблица 5 и Таблица 6.

Таблица 5 Обобщение на фармакокинетичните параметри за бупивакаин след приложение на единични дози EXPAREL liposomal чрез проводна анестезия при възрастни

Параметри	Приложение на оперативното поле	
	Бунионектомия 106 mg (8 ml)	Хемороидектомия 266 mg (20 ml)
	(N = 26)	(N = 25)
C _{max} (ng/ml)	166 (92,7)	867 (353)
T _{max} (h)	2 (0,5–24)	0,5 (0,25–36)
AUC _(0-t) (h•ng/ml)	5864 (2038)	16 867 (7868)
AUC _(inf) (h•ng/ml)	7105 (2283)	18 289 (7569)
t _{1/2} (h)	34 (17)	24 (39)

AUC_{0-t} = площ под кривата плазмена концентрация спрямо време, от време 0 до времето на последната количествено измерима концентрация (the area under the plasma concentration-versus-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration); AUC_{inf} = площта под кривата плазмена концентрация спрямо време, от време 0, екстраполирано до безкрайност (the area under the plasma concentration-versus-time curve from time 0 extrapolated to infinity);

C_{max} = максимална плазмена концентрация (maximum plasma concentration); T_{max} = време за достигане на C_{max} (time to reach C_{max}); t_{1/2} = привиден терминален полуживот на елиминирани (apparent terminal elimination half-life);

Таблица 6 Обобщение на фармакокинетичните параметри за бупивакаин след приложение на еднократни дози EXPAREL liposomal чрез периферна нервна блокада при възрастни

Параметри	Периферна нервна блокада (операция)			
	Блокада на феморалния нерв (Тотална колянна артропластика)		Нервна блокада на брахиалния плексус (Тотална раменна артропластика)	
	133 mg (10 ml)	266 mg (20 ml)	133 mg (10 ml)	266 mg (20 ml)
	(N = 19)	(N = 21)	(N = 32)	(N = 32)
C _{max} (ng/ml)	282 (127)	577 (289)	209,35 (121)	460,93 (188)
C _{max} (ng/ml)	282 (127)	577 (289)	209,35 (121)	460,93 (188)
T _{max} (h)	72	72	48	49
AUC _(0-t) (h•ng/ml)	11 878 (7 870)	22 099 (11 137)	11 426,28 (7855)	28 669,07 (13 205)
AUC _(inf) (h•ng/ml)	18 452 (12 092)	34 491 (5297)	12 654,57 (8031)	28 774,03 (13 275)
t _{1/2} (h)	29,0 (24)	18,2 (6.)	11 (4)	15 (6)

AUC_{0-t} = площ под кривата плазмена концентрация спрямо време, от време 0 до времето на последната количествено измерима концентрация (the area under the plasma concentration-versus-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration); AUC_{inf} = площта под кривата плазмена концентрация спрямо време, от време 0, екстраполирано до безкрайност (the area under the plasma concentration-versus-time curve from time 0 extrapolated to infinity);

C_{\max} = максимална плазмена концентрация (maximum plasma concentration); T_{\max} = време за достигане на C_{\max} (time to reach C_{\max}); $t_{1/2}$ = привиден терминален полуживот на елиминиране (apparent terminal elimination half-life);

Разпределение

При EXPAREL liposomal бупивакаин се освобождава от липозомната матрица чрез сложен механизъм, включващ реорганизация на бариерните липидни мембрани и последваща дифузия на лекарството през продължителен период от време. След като бупивакаин е освободен от EXPAREL liposomal и е абсорбиран в системното кръвообращение се очаква разпределението на бупивакаин да бъде същото, както при лекарствената форма разтвор на бупивакаин HCl.

Бупивакаин се разпределя в известна степен във всички телесни тъкани, като високи концентрации се откриват в органи с добра перфузия като черен дроб, бели дробове, сърце и мозък. Скоростта и степента на дифузия се определят от степента на свързване с плазмените протеини, степента на йонизация и степента на разтворимост на липидите. Бупивакаин има висок капацитет за свързване с протеини (95 %) предимно с $\alpha 1$ -кисел гликопротеин, а също и с албумин при по-високи концентрации. Свързването на бупивакаин с плазмените протеини зависи от концентрацията. В литературата има данни, че след i.v. (интравенозно) приложение на бупивакаин коефициентът на чернодробна екстракция е 0,37. Обемът на разпределение на бупивакаин в стационарно състояние от 73 l.

Метаболизъм

Локалните анестетици от амиден тип, като бупивакаин, се метаболизират главно в черния дроб чрез конюгиране с глюкуронова киселина. Бупивакаин се метаболизира в значителна степен, за което свидетелствува минималното количество на основното лекарство в урината. Пипеколилксилдин (PPX) е основният метаболит на бупивакаин; приблизително 5 % от бупивакаин се превръща в PPX. Установено е чрез използване на чернодробни микрозоми, че основният чернодробен ензим, отговорен за образуването на PPX е CYP3A4, въпреки че CYP2C19 и CYP2D6 могат да имат незначителна роля. Хидроксилирането на ароматния пръстен също е основен път на метаболизъм, водещ до образуването на незначителни метаболити. Предполага се, че липидните компоненти на липозомата преминават през подобен път на метаболизъм като естествените липиди в организма.

Елиминиране

Бъбрекът е основният екскреторен орган за повечето локални анестетици и техните метаболити. Само 6 % от бупивакаин се екскретира непроменен в урината. Различните фармакокинетични параметри на локалните анестетици могат да бъдат значително променени от наличието на бъбречно заболяване, фактори, влияещи върху pH на урината и бъбречния кръвоток. Като имат предвид това, клиницистите трябва да проявяват повишено внимание при прилагане на каквито и да е локални анестетици при пациенти с бъбречно заболяване, включително EXPAREL liposomal. От популационните фармакокинетични модели, базирани на клинични проучвания на EXPAREL liposomal, привидният клирънс варира от 22,9 l/h при проучвания на инфилтрация на рани до 10,6 l/h при регионална аналгезия и поради flip-flop кинетиката той отразява скоростта на абсорбция.

Специални популации

Педиатрична популация

Фармакокинетичният профил на бупивакаин след приложение на EXPAREL като единична доза за проводна анестезия е сходен при педиатрични и възрастни участници при съответстващи хирургични процедури. Обобщение на фармакокинетичните параметри на бупивакаин, когато EXPAREL се прилага като проводна анестезия при процедури на гръбначния стълб или кардиоторакални процедури при педиатрични пациенти на възраст 6 или повече години, е дадено в таблица 7.

Таблица 7 Обобщение на фармакокинетичните параметри на бупивакаин при EXPAREL и бупивакаин HCl

Проучване №	Популация	Проучвано лекарство (доза)	Обща C _{max} (ng/ml)	Общо T _{max} (h)	AUC _(0-t) (ng*h/ml)	AUC _(0-inf) (ng*h/ml)
			Средно (SD)	Медиана (мин., макс.)	Средно (SD)	Средно (SD)
Процедури на гръбначния стълб						
319	Група 1: 12 до <17 години (N = 16)	EXPAREL 4 mg/kg	357 (121)	1,1 (0,3; 26,1)	9 043 (3 763)	14 246 (9 119)
	Група 1: 12 до <17 години (N = 15)	Бупивакаин 2 mg/kg	564 (321)	0,9 (0,3; 2,5)	5 233 (2 538)	5 709 (3 282)
	Група 2: 6 до <12 години (N = 2)	EXPAREL 4 mg/kg	320 (165)	7,4 (2,4; 12,3)	10 250 (5 957)	11 570 (7 307)
Кардиоторакални процедури						
319	Група 2: 6 до <12 години (N = 21)	EXPAREL 4 mg/kg	447 (243)	22,7 (0,2; 54,5)	16 776 (7 936)	26 164 (28 038)

Старческа възраст

При популационни фармакокинетични модели въз основа на блокада на нерв и инфилтрация на рана при клинични проучвания се наблюдава приблизително 29% понижаване на клирънса при пациенти в старческа възраст, което не се счита за клинично значимо.

Чернодробно увреждане

Различните фармакокинетични параметри на локалните анестетици могат да бъдат значително променени от наличието на чернодробно заболяване. В проучване за приложение на EXPAREL liposomal при пациенти с леко до умерено чернодробно заболяване е установено, че не се изисква коригиране на дозата при тези пациенти. Въз основа на това, което е известно за локалните анестетици от амиден тип, като бупивакаин, клиницистите трябва да имат предвид, че пациентите с чернодробно заболяване, особено тези с тежко чернодробно заболяване, могат да бъдат в по-голяма степен предразположени към проява на потенциалните токсични ефекти на локалните анестетици от амиден тип.

Бъбречно увреждане

При популационен ФК анализ на данните от клинично изпитване на EXPAREL liposomal при блокада на нерв и проводна анестезия не е установено лекото или умерено бъбречно увреждане да има влияние върху ефекта. EXPAREL liposomal не е проучван при участници с тежко бъбречно увреждане.

Популационна фармакокинетика

Въз основа на популационния ФК анализ при периферна нервна блокада възрастта, полът, телесното тегло и расата нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на EXPAREL liposomal.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани дългосрочни проучвания при животни за оценка на канцерогенния потенциал на бупивакаин. Мутагенният потенциал на бупивакаин не е определен.

Бупивакаин преминава през плацентата. Бупивакаин причинява токсичност върху развитието, когато се прилага подкожно на бременни плъхове и зайци в клинично значими дози. Наблюдавано е увеличение на ембрио-феталната смърт при зайци и намаление на преживяемостта на потомството при плъхове. Не е определен ефектът на бупивакаин върху фертилитета.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Диерукоилфосфатидилхолин (DEPC)
Дипалмитоилфосфатидилглицерол (DPPG)
Холестерол за парентерална употреба
Трикаприлин
Натриев хлорид
Фосфорна киселина
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

EXPAREL liposomal не трябва да се разрежда с вода или други хипотонични средства, тъй като това ще доведе до разрушаване на липозомните частици.

При смесване на разтвори на локални антисептици, като повидон-йод, с EXPAREL liposomal е демонстрирано значително взаимодействие. Това се дължи на повърхностноактивната природа на антисептиците, взаимодействащи с липидите. Ако обаче след нанасяне локалните антисептици се оставят да изсъхнат преди локалното приложение на EXPAREL liposomal, тогава в нормалната клинична практика не се очаква да има взаимодействия.

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони: 2 години.

След първо отваряне

Химическа и физическа стабилност при употреба на EXPAREL liposomal, изтеглен от флакони и прехвърлен в полипропиленови спринцовки, се демонстрира за 48 часа, когато се съхранява в хладилник (2°C до 8°C), или 6 часа, когато се съхранява при стайна температура (под 25°C). От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и не трябва да надвишават 24 часа при температура от 2°C до 8°C, освен ако отварянето не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

След разреждане

Химическа и физическа стабилност при употреба на EXPAREL liposomal, смесен с други лекарствени форми на бупивакаин, се демонстрира за 24 часа, когато се съхранява при стайна температура (под 25°C). Когато е смесен с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или разтвор на Рингер лактат, химическа и физическа стабилност при употреба се демонстрира за 4 часа, когато се съхранява в хладилник (2°C до 8°C) и при стайна температура (под 25°C). От микробиологична гледна точка, освен ако методът на разреждане изключва риска от микробиологично замърсяване, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Неотворени флакони: Да се съхраняват в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Неотворените флакони може да се съхраняват и при стайна температура (под 25°C) до 30 дни. Флаконите не трябва да се връщат в хладилника.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакони от стъкло тип I с обем 10 ml или 20 ml за еднократна употреба със сива запушалка от бутилова гума с покритие от етилететрафлуоретилен и алуминиева обкатка с полипропиленово капаче за отчупване и откъсване.

Предлагат се в опаковки по 4 или 10 флакона.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Флаконите EXPAREL liposomal са предназначени само за еднократна употреба.

Флаконите EXPAREL liposomal трябва да се прегледат визуално преди приложение. Непосредствено преди изтеглянето флаконите трябва внимателно да се обърнат няколко пъти, за да се ресуспендират частиците в дисперсията.

EXPAREL liposomal трябва да се прилага с игла с диаметър 25 G или по-голям, за да се запази структурната цялост на частиците липозомален бупивакаин.

EXPAREL liposomal може да се прилага като готова за употреба дисперсия или да се разрези до концентрация 0,89 mg/ml (т.е. 1:14 обемно разреждане) с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или разтвор на Рингер лактат.

Медианата на инфилтрирания обем при гръбначни процедури в проучване 319 (31 cm x 2 страни x 3 слоя / 1,5 ml инфилтриран обем на всеки 1 cm) е 124 ml. Медианата на инфилтрирания обем при сърдечни процедури в проучване 319 (13 cm x 2 страни x 3 слоя / 1,5 ml инфилтриран обем на всеки 1 cm) е 52 ml.

EXPAREL liposomal може да се прилага едновременно с бупивакаинов хидрохлорид (лекарствени форми с незабавно освобождаване) в една и съща спринцовка, стига съотношението на дозата в милиграми на разтвора на бупивакаинов HCl към EXPAREL liposomal липозомнада не надвишава 1:2. Общото количество бупивакаинов HCl и EXPAREL liposomal, когато се прилагат едновременно, не трябва да превишава 400 mg еквиваленти на бупивакаинов HCl при възрастни. Количеството бупивакаин в EXPAREL liposomal се изразява като бупивакаин свободна база, затова, когато се изчислява общата доза бупивакаин за едновременно приложение, количеството бупивакаин в EXPAREL liposomal трябва да се превърне в еквивалентно на бупивакаин HCl чрез умножаване на дозата EXPAREL liposomal по коефициент 1,128.

Ако се смесват EXPAREL liposomal с бупивакаин или физиологичен разтвор, или и двата, редът, в който се прибавят компонентите, няма значение.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pacira Ireland Ltd
Unit 13
Classon House
Dundrum Business Park

Dundrum,
Dublin 14
D14W9Y3
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1489/001
EU/1/20/1489/002
EU/1/20/1489/003
EU/1/20/1489/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 ноември 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Millmount Healthcare Limited
Block-7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath
K32 YD60
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml инжекционна дисперсия с удължено освобождаване
бупивакаин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон от 10 ml инжекционна дисперсия с удължено освобождаване съдържа 133 mg
бупивакаин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Също така съдържа: дипалмитоилфосфатидилглицерол (DPPG), диерукоилфосфатидилхолин
(DEPC), холестерол за парентерално приложение, трикаприлин, натриев хлорид, фосфорна
киселина и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна дисперсия с удължено освобождаване

Флакони 4 x 10 ml

Флакони 10 x 10 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Флакон за еднократна употреба.

Инфилтриране/перинеурално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Прочетете листовката за срока на годност след първото отваряне и за допълнителна информация за съхранение.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pacira Ireland Ltd
Unit 13
Classon House
Dundrum Business Park
Dundrum,
Dublin 14
D14W9Y3
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1489/001 флакони 4 x 10 ml
EU/1/20/1489/002 флакони 10 x 10 ml

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml инжекционна дисперсия с удължено освобождаване
бупивакаин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон от 20 ml инжекционна дисперсия с удължено освобождаване съдържа 266 mg
бупивакаин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Също така съдържа: дипалмитоилфосфатидилглицерол (DPPG), диерукоилфосфатидилхолин
(DEPC), холестерол за парентерално приложение, трикаприлин, натриев хлорид, фосфорна
киселина и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна дисперсия с удължено освобождаване

Флакони 4 x 20 ml

Флакони 10 x 20 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Флакон за еднократна употреба.

Инфилтриране/перинеурално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Прочетете листовката за срока на годност след първото отваряне и за допълнителна информация за съхранение.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pacira Ireland Ltd
Unit 13
Classon House
Dundrum Business Park
Dundrum,
Dublin 14
D14W9Y3
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1489/003 флакони 4 x 20 ml
EU/1/20/1489/004 флакони 10 x 20 ml

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml инжекционна дисперсия с удължено освобождаване
бупивакаин
инфилтриране/периневрално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

133 mg/10 ml

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml инжекционна дисперсия с удължено освобождаване
бупивакаин
инфилтриране/периневрално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

266 mg/20 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml инжекционна дисперсия с удължено освобождаване
EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml инжекционна дисперсия с удължено освобождаване
бупивакаин (bupivacaine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява EXPAREL liposomal и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен EXPAREL liposomal
3. Как ще Ви бъде приложен EXPAREL liposomal
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате EXPAREL liposomal
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява EXPAREL liposomal и за какво се използва

EXPAREL liposomal е локален анестетик, който съдържа активното вещество бупивакаин.

EXPAREL liposomal се използва при възрастни пациенти за намаляване на болката в определена част на тялото след операция (като например операция на колянна или раменна става).

EXPAREL liposomal се използва също при възрастни и деца на възраст 6 или повече години за намаляване на болката при хирургични рани с малък до среден размер след операция.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен EXPAREL liposomal

НЕ трябва да Ви бъде прилагано това лекарство

- ако сте алергични към бупивакаин (или други подобни локални анестетици) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6 на тази листовка).
- ако сте бременна и е необходимо да се използва локален анестетик, който да се инжектира в горната част на влагалището, около шийката на матката. Бупивакаин може сериозно да увреди бебето преди да се роди, ако се използва за тази цел.
- в кръвоносен съд или ставите Ви.

Предупреждения и предпазни мерки

EXPAREL liposomal не трябва да се използва при големи операции на корема, кръвоносен съд и гърдите.

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен EXPAREL liposomal:

- ако имате проблем със сърцето;
- ако имате проблеми с черния дроб или бъбреците.

Употребата на EXPAREL liposomal може да причини временна загуба на сетивност или двигателни способности. Може да забележите разлика в усещанията Ви или в способността да се движите нормално до 5 дни след прилагане на лекарството.

При използване на други локални анестетици понякога са съобщавани следните заболявания:

- Алергични реакции

Алергични реакции могат да настъпят рядко след прилагане на какъвто и да е локален анестетик. Признаците на алергични реакции, за които трябва да се следи, са: копривна треска или кожен обрив, подуване около очите, лицето, устните, устата или гърлото, задух или затруднено дишане, замаяност или припадък, или повишена температура.

Потърсете спешна медицинска помощ, ако забележите някой от тези симптоми след като Ви е приложен EXPAREL liposomal, тъй като в редки случаи тези реакции могат да станат животозастрашаващи (вижте също точка 4 от тази листовка).

- Неврологични заболявания

Понякога може да се появи и токсичност по отношение на централната нервна система. Ранните признаци на това могат да включват: безпокойство, тревога, затруднено говорене, виене на свят, гадене или повръщане, изтръпване и мравучкане на устата и устните, метален вкус, шум в ушите, замаяност, замъглено виждане, треперене или потрепване, депресия, сънливост. **Потърсете спешна медицинска помощ**, ако забележите някой от тези симптоми, след като Ви бъде приложен EXPAREL liposomal.

По-сериозните нежелани реакции в резултат от прилагането на твърде много бупивакаин включват пристъпи (гърчове), загуба на съзнание и сърдечен удар (вижте също точка 4 на тази листовка).

- Сърдечносъдови заболявания

Сърдечносъдови заболявания понякога могат да възникнат и след като са използвани локални анестетици. Признаците, за които трябва да се следи, са: необичаен/неравномерен сърдечен ритъм, ниско кръвно налягане, припадък, замаяност или световъртеж, умора (отпадналост), задух или болка в гърдите. Понякога може да настъпи и сърдечен удар. **Потърсете спешна медицинска помощ**, ако забележите някоя от изброените по-долу нежелани реакции след получаване на EXPAREL liposomal (вижте също точка 4 от тази листовка).

- Метхемоглобинемия

Метхемоглобинемия е кръвно заболяване, засягащо червените кръвни клетки. Това заболяване може да възникне веднага или няколко часа след като са използвани локални анестетици. Признаците и симптомите, за които трябва да се следи, са: бледа или сива/синя кожа, задух, усещане за световъртеж или припадък, обърканост, сърцебиене или болка в гърдния кош. **Потърсете спешна медицинска помощ**, ако забележите някой от тези симптоми след като Ви бъде приложен EXPAREL liposomal. Понякога метхемоглобинемията може да причини по-сериозни симптоми като неравномерен сърдечен ритъм, припадъци, кома и дори смърт (вижте също точка 4 от тази листовка).

- Хондролиза

Хондролита (увреждане на ставния хрущял) е наблюдавано при пациенти, получаващи вътреставна инфузия на локални анестетици. EXPAREL liposomal не трябва да се използва за вътреставна инфузия.

Деца и юноши

EXPAREL liposomal не трябва да се използва при деца под 6 години за намаляване на болката при рани с малък до среден размер след операция. Това лекарство не е проучвано в тази възрастова група.

EXPAREL liposomal не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 18 години за намаляване на болката в определена част на тялото след операция (като операция на колянна или раменна става). Това лекарство не е проучвано в тази възрастова група.

Други лекарства и EXPAREL liposomal

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства.

Успоредното приемане на някои лекарства може да Ви навреди. По-специално, кажете на Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства:

- Нитрати/нитрити — нитроглицерин, нитропрусид, азотен оксид, двуазотен оксид;
- Локални анестетици — бензокаин, лидокаин, бупивакаин, мепивакаин, тетракаин, прилокаин, прокаин, артикаин, ропивакаин;
- Антиаритмични средства — лекарства, използвани за лечение на неравномерно сърцебиене (аритмия), като лидокаин и мексилетин;
- Противоракови лекарства — циклофосфамид, флутамид, расбуриказа, изофамид, хидроксиурея;
- Антибиотици — дапсон, сулфонамиди, нитрофурантоин, парааминосалицилова киселина;
- Антималарийни средства — хлорохин, примахин, хинин;
- Антikonвулсанти — фенитоин, натриев валпроат, фенобарбитал;
- Други лекарства — ацетаминофен (парацетамол), метоклопрамид (при стомашни проблеми и против повръщане), сулфасалазин (при възпалителни заболявания), повидон йод (локален антисептик).

Ако имате съмнения относно някое от тези лекарства, попитайте Вашия лекар.

Бременност и кърмене

EXPAREL liposomal **НЕ** се препоръчва при бременни жени и при жени в детеродна възраст, които не използват контрацепция. Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложено това лекарство.

EXPAREL liposomal преминава в кърмата в много ниски нива и може да причини сериозни нежелани реакции на Вашето бебе. Посъветвайте се с Вашия лекар преди да кърмите бебето. Те ще решат дали трябва да спрете да кърмите бебето си или не трябва да Ви се прилага това лекарство.

Шофиране и работа с машини

EXPAREL liposomal може да повлияе на Вашите усещания или на способността Ви да се движите нормално до 5 дни след приема на лекарството. Не трябва да шофирате или да използвате инструменти или машини, ако имате някоя от тези нежелани реакции.

EXPAREL liposomal съдържа натрий

Това лекарство съдържа 21 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) на всеки флакон от 10 ml и 42 mg на всеки флакон от 20 ml. Това количество е еквивалентно съответно на 1,1 % и 2,1 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как ще Ви бъде приложен EXPAREL liposomal

EXPAREL liposomal ще Ви бъде приложен от Вашия лекар по време на операцията.

Препоръчителната доза, която ще Ви бъде приложена, ще бъде определена от Вашия лекар. Това ще зависи от вида на обезболяването, от което се нуждаете, и от частта на тялото, в която ще се инжектира лекарството. Ще зависи и от размера на оперативното поле и от физическото Ви състояние.

EXPAREL liposomal ще Ви бъде приложен като инжекция. Вашият лекар ще инжектира EXPAREL liposomal на едно от следните места:

- мястото на операцията;
- близо до нервите, които инервират зоната на тялото, която е претърпяла операция.

Ако Ви е приложено повече от необходимата доза EXPAREL liposomal

EXPAREL liposomal е предназначен за употреба от обучени лекари, които ще проверят кръвното Ви налягане, сърдечната честота, дихателната честота, степента на съзнание и ще наблюдават за наличие на някакви признаци, които сочат, че сте получили твърде много бупивакаин след прилагане на EXPAREL liposomal.

Потърсете спешна медицинска помощ, ако забележите някоя от изброените по-долу нежелани реакции след като Ви е приложен EXPAREL liposomal (вижте също точка 4 от тази листовка). Това са признаците в случай че Ви е приложен твърде много бупивакаин.

- припадъци (гърчове);
- загуба на съзнание;
- усещане за безпокойство или тревожност;
- затруднено говорене;
- усещане на замаяност или световъртеж;
- гадене или повръщане;
- изтръпване и мравучкане на устата и устните;
- промени в зрението, слуха или вкуса;
- треперене или потрепване;
- усещане за сънливост, обърканост или дезориентираност;
- повишено или понижено кръвно налягане;
- повишена или понижена сърдечна честота.

Ако сте пропуснали доза EXPAREL liposomal

Малко вероятно е да пропуснете доза. EXPAREL liposomal ще Ви бъде приложен от Вашия лекар само веднъж (по време на операцията).

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Потърсете спешна медицинска помощ, ако получите някоя от следните сериозни нежелани реакции, за които е съобщено при прилагане на други локални анестетици (вижте точка 2):

- необичаен/неравномерен пулс, ниско кръвно налягане, припадък, замаяност или световъртеж, умора, задух, болка в гърдите, сърдечен арест (симптоми на сърдечносъдова реакция).
- безпокойство, тревога, затруднено говорене, виене на свят, гадене или повръщане, изтръпване и мравучкане на устата и устните, метален вкус, шум в ушите, замаяност, замъглено виждане, треперене или потрепване, депресия, сънливост, припадъци (симптоми на реакция от страна на централната нервна система).
- копривна треска или кожен обрив, подуване около очите, лицето, устните, устата или гърлото, задух или затруднено дишане, учестен пулс, гадене, неразположение, чувство на замаяност или припадък, или повишена температура (симптоми на алергична реакция).
- бледа или сива/синя кожа, задух, усещане за световъртеж или припадък, обърканост, сърцебиене, болка в гърдите, неравномерен пулс, припадъци или кома (симптоми на метхемоглобинемия).

Други нежелани реакции могат да включват

Чести (може да засегнат не повече от 1 на 10 души):

- промяна на усещането на вкус;
- запек;
- гадене и повръщане;
- загуба на усещане в устата.

Нечести (може да засегнат не повече от 1 на 100 души):

- усещане за горещина;
- синини по цялото тяло или падания;
- отклонения в резултатите от кръвни изследвания;
- болка в ставите;
- намалена подвижност или неволни/неконтролирани движения на тялото;
- нараняване, болка, спазми, потрепвания или слабост в мускулите;
- усещане за парене;
- главоболие;
- загуба на усещане;
- сърбяща кожа или дразнене на кожата;

Редки (може да засегнат не повече от 1 на 1000 души):

- коремен дискомфорт, подуване на корема или лошо храносмилане;
- диария;
- сухота в устата, затруднено преглъщане или болка при преглъщане;
- сърбеж в устата;
- прекомерно слюноотделяне;
- втрисане;

- болка (в корема, на мястото на раната, мускулите, слабините, ръцете или краката);
- подуване на глезените, стъпалата, краката или ставите;
- скованост на ставите;
- отклонения в резултатите от електрокардиограмата (ЕКГ);
- свежа кръв, изтичаща от ануса, обикновено с изпражненията;
- чувство на умора;
- частична парализа;
- затруднено дишане;
- зачервяване на кожата или около мястото на раната;
- усложнения (напр. зачервяване, подуване, болка) на мястото на раната;
- прекомерно изпотяване;
- обезцветяване на ноктите.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- невъзможност за уриниране (т.е. пълно или частично изпразване на мехура);
- Exparel liposomal не действа.

Някои от горните нежелани реакции могат да се наблюдават по-често при деца и юноши на възраст 6 или повече години.

Допълнителни нежелани реакции, наблюдавани при деца и юноши на възраст 6 или повече години

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- анемия.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- усещане за изтръпване („иглички“);
- загуба на слуха;
- учестено дишане;
- забавено възстановяване от анестезия.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате EXPAREL liposomal

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона след „Годен до:“/,EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C). Да не се замразява.

EXPAREL liposomal може да се съхранява и при стайна температура (под 25°C) до 30 дни в запечатани, неотворени флакони. Флаконите не трябва да се връщат в хладилника.

След първо отваряне

Химическа и физическа стабилност при употреба на EXPAREL liposomal, изтеглен от флакони и прехвърлен в полипропиленови спринцовки, се демонстрира за 48 часа, когато се съхранява в хладилник (2°C до 8°C), или 6 часа, когато се съхранява при стайна температура (под 25°C). От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и не трябва да надвишават 24 часа при температура от 2°C до 8°C, освен ако отварянето не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

След разреждане

Химическа и физическа стабилност при употреба на EXPAREL liposomal, смесен с други лекарствени форми на бупивакаин, се демонстрира за 24 часа, когато се съхранява при стайна температура (под 25°C). Когато е смесен с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или разтвор на Рингер лактат, химическа и физическа стабилност при употреба се демонстрира за 4 часа, когато се съхранява в хладилник (2°C до 8°C) и при стайна температура (под 25°C). От микробиологична гледна точка, освен ако методът на разреждане изключва риска от микробиологично замърсяване, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа EXPAREL liposomal

Активното вещество е бупивакаин. Всеки ml съдържа 13,3 mg бупивакаин липозомен в инжекционна дисперсия с удължено освобождаване.

Всеки флакон с 10 ml инжекционна дисперсия с удължено освобождаване съдържа 133 mg бупивакаин свободна база.

Всеки флакон с 20 ml инжекционна дисперсия с удължено освобождаване съдържа 266 mg бупивакаин свободна база.

Другите съставки са диерукоилфосфатидилхолин (DEPC), дипалмитоилфосфатидилглицерол (DPPG), холестерол за парентерално приложение, трикаприлин, натриев хлорид, фосфорна киселина и вода за инжекции.

Как изглежда EXPAREL liposomal и какво съдържа опаковката

EXPAREL liposomal е бяла до почти бяла инжекционна дисперсия с удължено освобождаване.

Предлага се в стъклени флакони с обем 10 ml или 20 ml за еднократна употреба със сива запушалка от бутилова гума с покритие от етилететрафлуоретилен и алуминиева обкатка с полипропиленово капаче за отчупване и откъсване.

Всяка опаковка съдържа 4 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Pacira Ireland Ltd
Unit 13
Classon House
Dundrum Business Park
Dundrum,
Dublin 14

D14W9Y3
Ирландия

Производител

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath
K32 YD60
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Важно: Моля, прочетете кратката характеристика на продукта (КХП) преди употреба.

Всеки флакон EXPAREL liposomal е за еднократна употреба.

Неотворените флакони EXPAREL liposomal трябва да се съхраняват в хладилник между 2°C и 8°C. EXPAREL liposomal не трябва да се замразява.

Запечатаните, неотворени флакони EXPAREL liposomal може да се съхраняват при стайна температура (под 25°C) до 30 дни. Флаконите не трябва да се връщат в хладилника.

След първо отваряне

Химическа и физическа стабилност при употреба на EXPAREL liposomal, изтеглен от флакони и прехвърлен в полипропиленови спринцовки, се демонстрира за 48 часа, когато се съхранява в хладилник (2°C до 8°C), или 6 часа, когато се съхранява при стайна температура (под 25°C). От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и не трябва да надвишават 24 часа при температура от 2°C до 8°C, освен ако отварянето не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

След разреждане

Химическа и физическа стабилност при употреба на EXPAREL liposomal, смесен с други лекарствени форми на бупивакаин, се демонстрира за 24 часа, когато се съхранява при стайна температура (под 25°C). Когато е смесен с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или разтвор на Рингер лактат, химическа и физическа стабилност при употреба се демонстрира за 4 часа, когато се съхранява в хладилник (2°C до 8°C) и при стайна температура (под 25°C). От микробиологична гледна точка, освен ако методът на разреждане изключва риска от микробиологично замърсяване, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

Флаконите EXPAREL liposomal трябва да се прегледат визуално преди приложение. Флаконите трябва внимателно да се обърнат, за да се ресуспендират частиците в дисперсията, непосредствено преди изтеглянето от флакона. Ако съдържанието на флакона се е утаило може да се наложи флаконът да се обърне неколкократно.

EXPAREL liposomal е предназначен само за еднократно приложение. Максималната доза не трябва да надвишава 266 mg (20 ml). Препоръчителната доза за локална инфилтрация се основава на размера на оперативното поле, обема, необходим за обхващане на зоната и особеностите на отделните пациенти, които могат да повлияят на безопасността на amidния локален анестетик (вж. КХП, точка 4.2).

EXPAREL liposomal може да се прилага като готова за употреба дисперсия или да се разрежда до концентрация 0,89 mg/ml (т.е. 1:14 обемно разреждане) с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) или разтвор на Рингер лактат. EXPAREL liposomal не трябва да се смесва с други лекарствени продукти и не трябва да се разрежда с вода или други хипотонични средства, тъй като това ще доведе до разрушаване на липозомните частици.

EXPAREL liposomal е липозомален препарат и не трябва да се използва взаимозаменяемо с други лекарствени форми на бупивакаин. Бупивакаинов хидрохлорид (лекарствени форми с незабавно освобождаване) и EXPAREL liposomal могат да се прилагат едновременно в една и съща спринцовка, стига съотношението на дозата в милиграми на разтвора на бупивакаин към EXPAREL liposomal да не надвишава 1:2. Общото количество на прилаганите едновременно бупивакаинов HCl и EXPAREL liposomal форма не трябва да превишава 400 mg еквиваленти на бупивакаинов HCl при възрастни. Количеството бупивакаин в EXPAREL liposomal се изразява като бупивакаин свободната база, затова при изчисляване на общата доза бупивакаин за едновременно приложение количеството бупивакаин в EXPAREL liposomal трябва да бъде превърнато в еквивалентно на бупивакаинов HCl чрез умножаване на дозата EXPAREL liposomal по коефициент 1,128.

Препоръчва се повишено внимание при едновременно приложение на EXPAREL liposomal и бупивакаинов HCl, особено при прилагане в добре кръвоснабдени области, където се очаква по-висока системна абсорбция (вж. точка 4.4 на КХП).

Приложението на EXPAREL liposomal може да следва приложението на лидокаин с интервал от 20 минути или повече.

Когато се прилага локален антисептик като повидон-йод, мястото трябва да се остави да изсъхне, преди там да се приложи EXPAREL liposomal. Не трябва да се допуска EXPAREL liposomal да влиза в контакт с антисептици като разтвор на повидон-йод.

EXPAREL liposomal трябва да се инжектира бавно (обикновено 1 до 2 ml на инжектиране) с помощта на игла с диаметър 25 G или по-голям. По време на приложение в оперативното поле трябва да се аспирира често, когато е клинично подходящо, за да се провери за наличие на кръв и да се сведе до минимум рискът от неволно интраваскуларно инжектиране.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.