

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml injekční disperze s prodlouženým uvolňováním
EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml injekční disperze s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje 13,3 mg bupivakainu v multivezikální liposomální disperzi.

Jedna injekční lahvička o objemu 10 ml s injekční disperzí s prodlouženým uvolňováním obsahuje 133 mg bupivakainu.

Jedna injekční lahvička o objemu 20 ml s injekční disperzí s prodlouženým uvolňováním obsahuje 266 mg bupivakainu.

Pomocná látka se známým účinkem

- Jedna 10 ml injekční lahvička obsahuje 21 mg sodíku.
- Jedna 20 ml injekční lahvička obsahuje 42 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční disperze s prodlouženým uvolňováním.

Bílá až téměř bílá vodní liposomální disperze.

Disperze má pH mezi 5,8 a 7,8 a je izotonická (260 -330 mosm/kg).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek EXPAREL liposomal je indikován (viz bod 5.1):

- u dospělých k blokádě brachiálního plexu nebo k blokádě femorálního nervu při léčbě pooperační bolesti;
- u dospělých a dětí od 6 let k okrskové blokádě při léčbě somatické pooperační bolesti u malých až středně velkých chirurgických ran.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek EXPAREL liposomal se má podávat v zařízení, kde je k dispozici vyškolený personál a odpovídající resuscitační vybavení pro rychlou léčbu pacientů, kteří vykazují známky neurologické nebo srdeční toxicity.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku EXPAREL liposomal u dospělých a dětí od 6 let je založena na následujících faktorech:

- velikost operačního místa,
- objem požadovaný pro pokrytí oblasti,
- individuální kritéria pacienta.

Maximální dávka 266 mg (20 ml neředěného léčivého přípravku) nesmí být překročena.

Okrskový blok (infiltrace okolo malých a středně velkých chirurgických ran)

- U pacientů, kteří podstupují bunionektomii, bylo podáno celkem 106 mg (8 ml) přípravku EXPAREL liposomal se 7 ml infiltrovanými do tkání okolo místa osteotomie a 1 ml infiltrovaným do podkožní tkáně.
- U pacientů, kteří podstupovali hemoroidektomii, bylo celkem 266 mg (20 ml) přípravku EXPAREL liposomal zředěno 10 ml fyziologického roztoku na objem celkem 30 ml a tento objem byl rozdělen do šesti 5ml podílů, které se injikovaly pomocí vizualizace análního sfinkteru jako hodinového ciferníku. K okrskové blokáde byl pomalu infiltrován každý díl do oblasti sudého čísla.
- U pediatrických pacientů ve věku od 6 let má být přípravek EXPAREL liposomal podáván v dávce 4 mg/kg (maximální dávka nemá překročit 266 mg). Přípravek EXPAREL liposomal lze podávat „tak, jak je“, nebo jej lze expandovat normálním (0,9 %) fyziologickým roztokem, aby se objem zvýšil až na konečnou koncentraci 0,89 mg/ml (tj. ředění 1:14 objemově). Celkový objem expanze byl závislý na délce řezu. V bodě 6.6 jsou uvedeny příklady.

Periferní nervový blok (femorální a brachiální plexus)

- U pacientů, kteří podstupují totální artroplastiku kolene (TKA), bylo podáno celkem 266 mg (20 ml) přípravku EXPAREL liposomal jako femorální nervový blok.
- U pacientů podstupujících totální artroplastiku ramene nebo reparaci rotátorové manžety bylo celkem 133 mg (10 ml) přípravku EXPAREL liposomal ředěno 10 ml fyziologického roztoku na celkový objem 20 ml a podáno jako nervový blok brachiálního plexu.

Souběžné podávání s dalšími lokálními anestetiky

Toxické účinky lokálních anestetik jsou aditivní a jejich současné podávání při zohlednění dávky lokálního anestetika a rozšířeného farmakokinetického profilu přípravku EXPAREL liposomal se má provádět s opatrností včetně monitorování neurologických a kardiologických účinků souvisejících se systémovou toxicitou lokálních anestetik. Viz bod 4.5.

Přípravek EXPAREL liposomal je liposomální přípravek a nemá se podávat střídavě s jakoukoliv jinou lékovou formou bupivakainu. Bupivakain hydrochlorid (forma s okamžitým uvolňováním) a přípravek EXPAREL liposomal se mohou podávat současně ve stejné injekční stříkačce, pokud poměr miligramové dávky roztoku bupivakainu k přípravku EXPAREL liposomal nepřevyšuje poměr 1:2. Při přípravě směsi nemá celkové množství použitého bupivakainu (EXPAREL liposomal + bupivakain HCl) přesáhnout 400 mg ekvivalentů bupivakainu HCl u dospělých. Pro více informací si přečtěte bod 4.4.

Zvláštní populace

Starší osoby (>65 let)

Je třeba postupovat s opatrností při volbě dávky přípravku EXPAREL liposomal u starších pacientů, protože bupivakain je známý významným vylučováním ledvinami a riziko toxických reakcí na bupivakain může být větší u pacientů s poruchou funkce ledvin. Není nutná žádná úprava dávky, nicméně není možné vyloučit větší senzitivitu některých starších jedinců. (viz body 5.1 a 5.2).

U starších pacientů může být zvýšené riziko pádů.

Porucha funkce ledvin

Je známo, že se bupivakain nebo jeho metabolity podstatně vylučují ledvinami, a riziko toxických účinků může být vyšší u pacientů s poruchou funkce ledvin. Porucha funkce ledvin se má zvážit při volbě dávky přípravku EXPAREL liposomal (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Bupivakain se metabolizuje v játrech. U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 5-6) nebo střední poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 7-9) není nutná žádná úprava dávky. Nejsou k dispozici dostatečná data, aby bylo možné doporučit použití přípravku EXPAREL liposomal u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre ≥ 10) (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku EXPAREL liposomal pro podávání jako okrsková blokáda u dětí ve věku od 1 roku do méně než 6 let, ani jako nervová blokáda u dětí ve věku od 1 roku do méně než 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Přípravek EXPAREL liposomal se nemá používat u dětí mladších než 1 rok, protože novorozenci a děti mají sníženou schopnost metabolizovat anestetika v důsledku nezralého jaterního systému.

Způsob podání

Přípravek EXPAREL liposomal je určen pouze pro infiltrační nebo perineurální podání.

Přípravek EXPAREL liposomal je určen pouze pro jednodávkové podání.

Přípravek EXPAREL liposomal se má injikovat pomalu (obecně 1 až 2 ml na injekci) s častou aspirací, pokud je to klinicky vhodné, pro kontrolu přítomnosti krve a minimalizaci rizika nechtěné intravaskulární injekce.

Přípravek EXPAREL liposomal se podává pomocí jehly velikosti 25 G nebo větší, aby byla zachována integrita liposomálních částic bupivakainu.

Pokyny k přípravě léčivého přípravku před podáním, viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypersensitivita na lokální anestetika amidového typu.
- Porodnická paracervikální anestetická blokáda v důsledku rizika bradykardie plodu nebo úmrtí.
- Intravaskulární podání.
- Intraartikulární podání (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinnost a bezpečnost u velkých operací břicha, cév a hrudníku nebyla stanovena.

Systémová toxicita lokálních anestetik (LAST)

Vzhledem k tomu, že existuje potenciální riziko závažných život ohrožujících nežádoucích reakcí spojených s podáváním bupivakainu, jakýkoliv přípravek obsahující bupivakain se má podávat v zařízení, kde je k dispozici vyškolený personál a vybavení pro rychlou léčbu pacientů, kteří mají známky neurologické nebo kardiální toxicity.

Po injekci bupivakainu je nutné pozorné a konstantní monitorování kardiovaskulárních a respiračních (adekvátní ventilace) vitálních známek a pacientova stavu vědomí. Neklid, úzkost, inkohrentní řeč, točení hlavy, otupělost a brnění úst a rtů, metalická chuť, tinitus, závrať, rozmazané vidění, třes, záškuby, deprese nebo ospalost mohou být časné varovné známky toxicity centrálního nervového systému.

Toxické koncentrace lokálních anestetik v krvi snižují srdeční konduktivitu a excitabilitu, což může vést k atrioventrikulární blokádě, komorové arytmií a srdeční zástavě, která může být fatální. Toxické

koncentrace lokálních anestetik v krvi dále snižují srdeční kontraktilitu a způsobují periferní vazodilataci vedoucí ke snížení srdečního výdeje a arteriálního krevního tlaku.

Akutní stavy, které jsou důsledkem neurologické nebo kardiovaskulární toxicity lokálních anestetik, obecně souvisejí s vysokými plazmatickými koncentracemi během terapeutického použití lokálních anestetik nebo jsou důsledkem nechtěné intravaskulární injekce roztoku lokálního anestetika (viz body 4.3 a 4.9).

Injekce více dávek bupivakainu a jiných přípravků obsahujících amidy může způsobit významné zvýšení plazmatických koncentrací při každé opakované dávce v důsledku pomalé kumulace léčivé látky nebo jejích metabolitů nebo v důsledku pomalé metabolické degradace. Tolerance ke zvýšeným koncentracím v krvi se liší podle stavu pacienta.

Potenciální případy LAST byly pozorovány v postmarketingovém prostředí. Ačkoli většina se zaznamenanou dobou do nástupu byla pozorována do méně než 1 hodiny po podání přípravku EXPAREL liposomal, byl zaznamenán malý počet s dobou do nástupu delší než 24 hodin. U přípravku EXPAREL liposomal nebyla nalezena žádná korelace případů LAST s chirurgickým zákrokem nebo cestou podání, ale opakované podávání přípravku EXPAREL liposomal, předávkování nebo současné používání s jinými lokálními anestetiky může zvýšit riziko LAST (viz bod 4.5).

Neurologické účinky

Reakce centrálního nervového systému jsou charakteristické excitací anebo depresí. Mohou se objevit neklid, úzkost, závrať, tinitus, rozmazané vidění nebo třes, který může postoupit až ke konvulzi. Excitace však může být přechodná nebo může chybět a deprese mohou být prvním příznakem nežádoucí reakce. To může být rychle následováno ospalostí přecházející do bezvědomí a dechové zástavy. Další účinky na centrální nervový systém mohou zahrnovat nauzeu, zvracení, třesavku a zúžení zornic. Incidence záchvatů spojených s použitím lokálních anestetik se liší dle použitého zákroku a podané celkové dávky.

Neurologické účinky následující po okřskovém bloku mohou zahrnovat persistentní anestezii, parestezii, slabost a paralýzu, z nichž všechny mohou mít pomalý, nekompletní nebo žádný ústup.

Porucha kardiovaskulárních funkcí

Bupivakain se má používat s opatrností u pacientů s poruchou kardiovaskulární funkce, protože u nich může být snížena schopnost kompenzovat funkční změny spojené s prodloužením atrioventrikulárního vedení způsobeného těmito léčivými přípravky.

Porucha funkce jater

Bupivakain se metabolizuje v játrech a má se používat s opatrností u pacientů s onemocněním jater. Pacienti s těžkým onemocněním jater mají vyšší riziko vzniku toxických plazmatických koncentrací kvůli jejich neschopnosti metabolizovat lokální anestetika normální cestou. U subjektů se středně těžkým až těžkým onemocněním jater je třeba zvážit zvýšené monitorování systémové toxicity lokálních anestetik (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Pouze 6 % bupivakainu se vylučuje do moči v nezměněném stavu. O metabolitech bupivakainu je známo, že jsou extenzivně vylučovány ledvinami. Vylučování močí je ovlivněno močovou perfúzí a faktory ovlivňujícími močové pH. Acidifikace moči urychluje eliminaci lokálních anestetik ledvinami. Různé farmakokinetické parametry lokálních anestetik mohou být významně změněny přítomností onemocnění ledvin, faktory ovlivňujícími močové pH a průtokem krve ledvinami. Proto může být u pacientů s poruchou funkce ledvin riziko toxických reakcí na tento léčivý přípravek vyšší.

Alergické reakce

Vzácně se mohou objevit alergické reakce jako důsledek přecitlivělosti na lokální anestetika nebo na jiné složky lékové formy. Tyto reakce jsou charakterizovány příznaky, jako jsou kopřivka, svědění, zarudnutí, angioneurotický edém (včetně otoku laryngu), tachykardie, kýchání, nauzea, zvracení, závrať, synkopa, nadměrné pocení, zvýšení teploty a případně anafylaktoidní příznaky (včetně závažné hypotenze). Mezi zástupci lokálních anestetik amidové skupiny byla hlášena zkřížená reaktivita. Alergické příznaky se mají léčit symptomaticky.

Chondrolýza

Intraartikulární infuze lokálních anestetik, včetně přípravku EXPAREL liposomal, po artroskopických a jiných chirurgických zákrocích jsou kontraindikovány (viz bod 4.3). Po uvedení na trh se vyskytly zprávy udávající chondrolýzu u pacientů, kteří dostávali takové infuze.

Methemoglobinemie

Ve spojení s použitím lokálních anestetik byly hlášeny případy methemoglobinemie. I když všichni pacienti mají riziko vzniku methemoglobinemie, děti mladší než 6 měsíců a pacienti s deficitem glukóza-6-fosfát dehydrogenázy, kongenitální nebo idiopatickou methemoglobinemií, poruchou funkce srdce nebo plic nebo při souběžné expozici oxidačním látkám nebo jejich metabolitům (viz bod 4.5) jsou nejcitlivější na vznik klinických příznaků onemocnění. Pokud se musí u těchto pacientů použít lokální anestetika, doporučuje se důkladné monitorování příznaků methemoglobinemie.

Symptomy methemoglobinemie se mohou objevit okamžitě nebo po několika hodinách od expozice a jsou charakterizovány cyanotickým zbarvením kůže a abnormální barvou krve. Hladiny methemoglobinu mohou dále růst, proto je nutná okamžitá léčba k odvrácení závažnějších nežádoucích reakcí centrálního nervového systému a kardiovaskulárních nežádoucích reakcí zahrnujících záchvaty, koma, arytmie a úmrtí. Léčba bupivakainem stejně jako léčba jakýmkoliv jiným oxidačním léčivým přípravkem se musí ukončit. V závislosti na závažnosti příznaků mohou pacienti reagovat na podpůrnou péči (tzn. kyslíková terapie, hydratace). Závažnější příznaky mohou vyžadovat léčbu metylenovou modří, výměnnou transfuzí nebo hyperbarickým kyslíkem.

Varování a opatření specifická pro přípravek EXPAREL liposomal

Různé lékové formy bupivakainu nejsou bioekvivalentní, i když je miligramová dávka stejná. Proto není možné převádět dávku z žádných jiných lékových forem bupivakainu na přípravek EXPAREL liposomal a naopak. Substituce jinými přípravky obsahující bupivakain se nesmí provádět.

Při současném podávání přípravku EXPAREL liposomal a bupivakain HCl se doporučuje opatrnost, zejména při podávání do vysoce vaskularizovaných oblastí, kde se očekává vyšší systémová absorpce. Mísení přípravku EXPAREL s jinými lokálními anestetiky nebylo u dětí studováno a nedoporučuje se.

Použití přípravku EXPAREL liposomal následované jinou lékovou formou bupivakainu nebylo v klinických studiích hodnoceno. Na základě klinické situace však může být bupivakain hydrochlorid podán při zohlednění relevantních FK profilů a individuálním posouzení pacienta. Podobně, jako všechna lokální anestetika, musí lékaři zhodnotit riziko systémové toxicity lokálních anestetik na základě celkové dávky s ohledem na čas podání.

Přípravek EXPAREL liposomal nebyl hodnocen pro následující použití a proto se nedoporučuje u těchto typů analgie nebo cesty podání:

- epidurální
- intratekální

Přípravek EXPAREL liposomal se nedoporučuje pro použití jako femorální nervová blokáda, pokud je časná mobilizace a rehabilitace chůze součástí plánu zotavení pacienta (viz bod 4.7). Při použití přípravku EXPAREL liposomal se může objevit senzorický anebo motorický deficit, nicméně jde o

dočasný stav a stupeň deficitu a trvání se liší v závislosti na místě injekce a podané dávce. Jak ukázaly klinické studie, jakákoliv dočasná senzorická anebo motorická ztráta může trvat až 5 dnů.

Pomocná látka se známým účinkem:

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 21 mg sodíku v 10 ml injekční lahvičce a 42 mg sodíku v 20 ml injekční lahvičce, což odpovídá 1,1 % resp. 2,1 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Použití přípravku EXPAREL liposomal s jinými lokálními anestetiky

Při přidání lokálních anestetik podaných do 96 hodin po podání přípravku EXPAREL liposomal se má zohlednit celková expozice bupivakainem.

Přípravek EXPAREL liposomal má být používán s opatrností u pacientů používajících jiná lokální anestetika nebo léčivé látky strukturně podobné lokálním anestetikům amidového typu, např. některá antiarytmika, jako jsou lidokain a mexiletin, protože systémové toxické účinky se sčítají.

Další přípravky s bupivakainem

Vliv na farmakokinetické anebo fyzikálně-chemické vlastnosti přípravku EXPAREL liposomal při souběžném podání s bupivakainem hydrochloridem závisí na koncentraci. Proto se může bupivakain hydrochlorid podat souběžně ve stejné injekční stříkačce, pokud poměr miligramové dávky roztoku bupivakain hydrochloridu a přípravku EXPAREL liposomal nepřevýší poměr 1:2. Celkové množství současně podávaného bupivakain hydrochloridu a přípravku EXPAREL liposomal nemá překročit 400 mg ekvivalentů bupivakain hydrochloridu u dospělých (viz body 4.4 a 6.6).

Nebupivakainová lokální anestetika

Přípravek EXPAREL liposomal se má smíchávat pouze s bupivakainem, protože bylo prokázáno, že smíchání s lidokainem, ropivakainem nebo mepivakainem způsobuje okamžité uvolňování bupivakainu z multivezikálního liposomálního lékového aplikačního systému. Pokud se přípravek EXPAREL liposomal smíchá s lidokainem, naváže se lidokain na liposomy, což vede k okamžitému nahrazení a uvolnění bupivakainu. Této náhradě je možné zabránit tím, že se přípravek EXPAREL liposomal podává alespoň 20 minut po podání lidokainu. Nejsou k dispozici údaje, které by podporovaly podání jiných lokálních anestetik před podáním přípravku EXPAREL liposomal.

Oxidující léčivé přípravky

Pacienti, kterým se podávají lokální anestetika, mohou mít zvýšené riziko vzniku methemoglobinemie, pokud se současně vystaví následujícím oxidačním léčivým přípravkům:

- Nitráty/Nitrity - nitroglycerin, nitroprussid, oxid dusný, oxid dusnatý
- Lokální anestetika - benzokain, lidokain, bupivakain, mepivakain, tetrakain, prilokain, prokain, artikain, ropivakain
- Cytostatika - cyklofosfamid, flutamid, rasburikáza, isofamid, hydroxyurea
- Antibiotika - dapson, sulfonamidy, nitrofurantoin, para-aminosalicylová kyselina
- Antimalarika – chlorochin, primachin
- Antikonvulsiva - fenytoin, valproát sodný, fenobarbital
- Další léčivé přípravky - acetaminofen, metoklopramide, sulfátové léčivé přípravky (např. sulfasalazin), chinin

Další léčivé přípravky

Pokud se aplikuje topické antiseptikum, jako je jodovaný povidon, má se místo nechat před podáním přípravku EXPAREL liposomal uschnout. Přípravek EXPAREL liposomal nemá přijít do styku s antiseptiky, jako je roztok jodovaného povidonu (také viz bod 6.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání bupivakainu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání přípravku EXPAREL liposomal se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Bupivakain a jeho metabolit, pipekolylylidin, jsou přítomné v mateřském léku v nízkých hladinách. Nejsou k dispozici informace o vlivech léčivého přípravku na kojené dítě nebo vlivech léčivého přípravku na produkci mléka. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno, vzhledem k potenciálu závažných nežádoucích účinků u kojených dětí, rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku EXPAREL liposomal.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účincích přípravku EXPAREL liposomal na plodnost.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Bupivakain může mít výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienty je třeba informovat dopředu, že liposomální disperze bupivakainu může způsobovat dočasnou ztrátu citlivosti nebo motorické funkce. Potenciální senzorický anebo motorický deficit u přípravku EXPAREL liposomal je dočasný a liší se ve stupni a trvání v závislosti na místě injekce, způsobu podání (tzn. okřskový blok nebo nervový blok) a podané dávce a může trvat až 5 dnů, jak bylo zjištěno v klinických studiích.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Nejčastější nežádoucí účinky ($\geq 5\%$) spojené s přípravkem EXPAREL liposomal v klinických studiích byly dysgeusie (6,0 %) a orální hypestézie (6,5 %).

Nejdůležitější závažné nežádoucí účinky spojené s přípravkem EXPAREL liposomal byly systémové toxické reakce. Systémové toxické reakce se obvykle objevují krátce po podání bupivakainu, ale v některých případech mohou být opožděné. Závažná toxicita centrálního nervového systému způsobená přípravkem EXPAREL liposomal může vést ke konvulzím ($< 0,001\%$ z postmarketingových údajů). Závažná srdeční toxicita způsobená přípravkem EXPAREL liposomal může vést k závažné dysrytmii (0,7 % v klinických studiích), závažné hypotenzi (0,7 % v klinických studiích) a/nebo srdeční zástavě ($< 0,001\%$ z postmarketingových údajů).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků u dospělých

Nežádoucí účinky spojené s přípravkem EXPAREL liposomal u dospělých z klinických studií a postmarketingového sledování jsou uvedeny v tabulce 1 níže v souladu s klasifikací orgánových systémů MedDRA a dle frekvence. Frekvence jsou definované jako velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1 Tabulka nežádoucích účinků léku u dospělých

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky léku
Poruchy imunitního systému	Není známo	Přecitlivělost
Psychiatrické poruchy	Vzácné	Stav zmatenosti, úzkost
Poruchy nervového systému	Časté	Dysgeuzie
	Méně časté	Motorická dysfunkce, ztráta senzitivity, závrať, somnolence, hypestezie, pálivý pocit, bolest hlavy
	Vzácné	Synkopa, monoplegie, presykopa, letargie
	Není známo	Záchvat, obrna
Poruchy oka	Vzácné	Postižení zraku, rozmazané vidění
Poruchy ucha a labyrintu	Vzácné	Dvojitě slyšení
Srdeční poruchy	Méně časté	Bradykardie, tachykardie
	Vzácné	Fibrilace síní, tachyarytmie, sinusová tachykardie
	Není známo	Srdeční zástava
Cévní poruchy	Méně časté	Hypotenze
	Vzácné	Hypertenze, zrudnutí
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Vzácné	Apnoe, hypoxie, atelektáza, dyspnoe, orofaryngeální bolest
Gastrointestinální poruchy	Časté	Zvracení, zácpa, orální hypestezie, nauzea
	Vzácné	Hematochezie, dysfagie, břišní distenze, břišní diskomfort, bolest v epigastriu, průjem, hypersekrece slin, sucho v ústech, dyspepsie, orální svědění, parestezie orální
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Kopřivka, generalizovaný pruritus, pruritus, podráždění kůže
	Vzácné	Polékový kožní výsev, hyperhidróza, erytém, vyrážka, diskolorace nehtu
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté	Snížená pohyblivost, svalová slabost, svalové spasmy, svalové fascikulace, artralgie
	Vzácné	Otok kloubů, bolest třísla, ztuhlost kloubu, muskuloskeletální bolest hrudníku, bolest v končetině
Poruchy ledvin a močových cest	Není známo	Retence moči
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	Pyrexie
	Vzácné	Periferní zduření, nekardiální bolest na hrudi, třesavka, pocit horka, bolest v místě injekce, bolest
	Není známo	Nedostatečná účinnost
Vyšetření	Méně časté	Zvýšená hodnota kreatininu v krvi, zvýšená hodnota alaninaminotransferázy, zvýšená hodnota aspartátaminotransferázy
	Vzácné	Elevace úseku ST na elektrokardiogramu, zvýšené hodnoty jaterních enzymů, zvýšený počet leukocytů
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Méně časté	Kontuze, edém po výkonu, pád
	Vzácné	Poranění svalu, serom, ranné komplikace, erytém místa incize, bolest spojená se zákrokem
	Není známo	Systémová toxicita lokálních anestetik (LAST)

Tabulkový přehled nežádoucích účinků u pediatrické populace

Nežádoucí účinky spojené s přípravkem EXPAREL liposomal u pediatrických pacientů z klinických studií a postmarketingového sledování jsou uvedeny níže v tabulce 2 podle klasifikace orgánových systémů MedDRA a podle jejich frekvence. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2 Tabulka nežádoucích účinků léku u dětí

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí léková reakce
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Anemie
Poruchy imunitního systému	Časté	Přecitlivělost
Psychiatrické poruchy	Časté	Úzkost
Poruchy nervového systému	Časté	Hypestezie, parestezie, pálivý pocit, závrať, dysgeuzie a synkopa
	Není známo	Somnolence
Poruchy oka	Časté	Postižení zraku, rozmazané vidění
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Nedoslýchavost
Srdeční poruchy	Velmi časté	Tachykardie
	Časté	Bradykardie
Cévní poruchy	Velmi časté	Hypotenze
	Časté	Hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Dyspnoe, tachypnoe
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Zvracení, zácpa, nauzea
	Časté	Bolest břicha, průjem, orální hypoestezie, dyspepsie
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Pruritus
	Časté	Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Svalové fascikulace
	Časté	Muskuloskeletální bolest hrudníku, bolest v končetině, svalová slabost, svalové spasmy
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Bolest na hrudi, pyrexie
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	Prodloužené probouzení z anestezie, sérom, pád
	Není známo	Systémová toxicita lokálního anestetika (LAST)

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Symptomy

Byly získány ojedinělé zprávy o předávkování přípravkem EXPAREL liposomal samotným nebo v kombinaci s jiným lokálním anestetikem. Systémové toxické reakce, primárně zahrnující centrální nervový systém a kardiovaskulární systém, se mohou objevit po vysokých koncentracích lokálních anestetik v krvi. Asi 30 % zpráv o předávkování bylo spojeno s nežádoucími účinky.

Známky a příznaky předávkování mohou zahrnovat symptomy ze strany CNS (periorální parestezie, závrať, dysartrie, zmatenost, mentální otupění, smyslové a zrakové poruchy a nakonec křeče) a kardiovaskulární účinky (od hypertenze a tachykardie až po myokardiální depresi, hypotenzi, bradykardii a asystolii).

Léčba předávkování

Při prvních známkách předávkování lokálními anestetiky je třeba podat kyslík.

První krok v léčbě konvulzí stejně jako snížené ventilace nebo apnoe zahrnuje okamžité zajištění průchodných dýchacích cest a asistovanou nebo kontrolovanou ventilaci s kyslíkem a aplikačním systémem umožňujícím zajistit okamžitě pozitivní tlak v dýchacích cestách pomocí masky. Okamžitě po zavedení ventilačních opatření je třeba zhodnotit adekvátnost cirkulace a přitom zvážit, že léčivé

přípravky použité k léčbě konvulze někdy způsobují depresi cirkulace po nitrožilním podání. Pokud by konvulze přetrvávaly přes adekvátní respirační podporu a pokud to stav cirkulace dovolí, je možné podat intravenózně malé rostoucí dávky ultrakrátké působícího barbiturátu (jako je thiopental nebo thiamylal) nebo benzodiazepin (jako je diazepam). Podpůrná léčba deprese cirkulace může vyžadovat podání nitrožilních tekutin a pokud to bude vhodné i vasopresorů dle klinické situace (jako je adrenalin pro zvýšení kontraktilní síly myokardu).

Pokud nebudou okamžitě léčeny, mohou jak konvulze tak kardiovaskulární deprese vést k hypoxii, acidóze, bradykardii, dysrytmiím a srdeční zástavě. Pokud dojde k srdeční zástavě, je třeba zavést standardní kardiopulonární resuscitační opatření.

Endotracheální intubace, zahrnující léčivé přípravky, může být indikována po iniciálním podání kyslíku maskou, pokud se objeví potíže při udržování průchodných dýchacích cest nebo pokud je indikována prodloužená dechová podpora (asistovaná nebo kontrolovaná).

Dle zkušeností po uvedení přípravku na trh se lipidová emulze používá k léčbě některých případů předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: anestetika, amidy, ATC kód: N01BB01

Mechanismus účinku

Bupivakain je příbuzný chemicky a farmakologicky s lokálními anestetiky amidového typu. Jedná se o homolog mepivakainu a souvisí chemicky s lidokainem.

Lokální anestetika blokují tvorbu a vedení nervových impulzů pravděpodobně zvýšením prahu pro elektrickou excitaci v nervu, zpomalením propagace nervového impulsu a snížením rychlosti růstu akčního potenciálu.

Farmakodynamické účinky

Systémová absorpce lokálních anestetik má vliv na kardiovaskulární a centrální nervové systémy. Při koncentracích v krvi dosažených při normálních terapeutických dávkách a cestě podání, jsou změny srdečního vedení, excitabilita, refrakternost, kontraktilita a periferní cévní resistance minimální. Toxické koncentrace lokálních anestetik však v krvi snižují srdeční konduktivitu a excitabilitu, což může vést k atrioventrikulární blokádě, komorovým arytmiím a srdeční zástavě, která může být fatální. Toxické koncentrace lokálních anestetik v krvi dále snižují srdeční kontraktilitu a způsobují periferní vazodilataci vedoucí ke snížení srdečního výdeje a arteriálního krevního tlaku.

Plazmatické hladiny bupivakainu spojené s toxicitou se mohou lišit. I když bylo hlášeno, že koncentrace 2 000 až 4 000 ng/ml vyvolávají časné subjektivní CNS příznaky toxicity bupivakainu, příznaky toxicity byly hlášeny již při hladinách 800 ng/ml.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinické studie potvrzující účinnost

Účinnost přípravku EXPAREL liposomal byla hodnocena ve čtyřech dvojité zaslepených kontrolovaných studiích zahrnujících 703 pacientů se středně silnou až silnou akutní bolestí (intenzita bolesti ≥ 4 na stupnici 0-10). Akutní bolest byla hodnocena 24 hodin po bunionektomii, 48 hodin po totální artroplastice ramene/reparaci rotátorové manžety a 72 hodin po hemoroidektomii a totální artroplastice kolene. Ze 703 pacientů dostalo 352 léčbu přípravkem EXPAREL liposomal a 351 placebo. Pacienti měli odpovídající pohlaví pro typ operace (muži/ženy 329/374), průměrný věk byl

53,4 let (rozmezí 18-88 let), [23,2 % (n = 163) bylo ve věku ≥ 65 let a 6,3 % (n = 44) bylo ve věku ≥ 75 let (tzn. starší pacienti)], BMI 27,9 kg/m² (rozsah 18,7 – 43,9), rasa byla převážně běloši (82,9 %). Primární cílový parametr pro všechny pivotní studie byla plocha pod křivkou (AUC) skóre intenzity bolesti. Záchranná terapie bolesti byla k dispozici ve všech studiích a byla nastavena pro chirurgický typ a klinickou praxi v době provedení studie.

Tabulka 3 Souhrn klíčových výsledků cílových parametrů bolesti ve studiích fáze 3

Studie / typ operace	Dávka přípravku EXPAREL liposomal (n) / kontrola (n)	Primární koncový bod	Léčebný rozdíl (95 % IS)	Hodnota P ^a
Souhrn klíčových výsledků cílových parametrů bolesti ve studiích lokální analgezie				
Okrskový blok / hemoroidektomie	266 mg (94) / Placebo (93)	AUC NRS-R ₀₋₇₂	-61 (-90, -31)	<0,0001
Okrskový blok / Bunionektomie	106 mg (97) / Placebo (96)	AUC NRS-R ₀₋₂₄	-22 (-35, -10)	0,0005
Souhrn klíčových výsledků cílových parametrů bolesti ve studiích regionální analgezie				
Femorální nervový blok / TKA ^b	266 mg (92) / Placebo (91)	AUC NRS-R ₀₋₇₂	-96,5 (-144, -49)	<0,0001
Nervový blok brachiálního plexu / TSA/RCR	133 mg (69) / Placebo (71)	AUC VAS ₀₋₄₈	-118 (-151, -84)	<0,0001

^a: Hodnota p non-inferiority; b: Studie TKA byla kombinovaná studie fáze 2 (část 1) a fáze 3 (část 2); zde jsou uvedeny výsledky fáze 3. AUC: plocha pod křivkou; NRS-R: numerická hodnotící škála v klidu; TKA: totální nářada kolenního kloubu; VAS: vizuální analogová škála; TSA: totální artroplastika ramenního kloubu; RCR: reparace rotátorové manžety; (n): počet subjektů.

Tabulka 4 Souhrn klíčových výsledků cílových parametrů opioidů ve studiích fáze 3

Typ bloku / typ operace	Dávka přípravku EXPAREL liposomal / kontrola	Použití záchranné opioidní medikace	Subjekty bez opioidů
Souhrn klíčových výsledků cílových parametrů opioidů ve studiích lokální analgezie			
Okrskový blok / hemoroidektomie	266 mg / placebo	Geometrický průměr LS: 9,9 vs 18,2 MME (45% redukce poměru geometrického průměru LS během 72 hodin; p=0,0006)	Bez opioidů během 72 hodin: (26/94) ve větvi s přípravkem EXPAREL liposomal vs (9/93) ve větvi s placebem (p=0,0007)
Okrskový blok / Bunionektomie	106 mg / placebo	LS průměr 3,8 vs 4,7 u tablet (19% snížení průměrného počtu tablet přípravku Percocet (5 mg oxykodonu/325 mg paracetamolu) použitých během 24 hodin; p=0,0077)	Bez opioidů během 24 hodin: (7/97) ve větvi s přípravkem EXPAREL liposomal vs (1/96) ve větvi s placebem (p=0,040)
Souhrn klíčových výsledků cílových parametrů opioidů ve studiích regionální analgezie			
Femorální nervový blok ^a / TKA	266 mg / placebo	Geometrický průměr LS: 93,2 vs 122,1 MME (26% redukce poměru geometrického průměru LS během 72 hodin; p=0,0016)	Žádné subjekty bez opioidů do 72 hodin v žádné skupině

Typ bloku / typ operace	Dávka přípravku EXPAREL liposomal / kontrola	Použití záchranné opioidní medikace	Subjekty bez opioidů
Nervový blok brachiálního plexu / TSA/RCR	133 mg / placebo	LS průměr 25,0 vs 109,7 MME (77% redukce poměru geometrického průměru LS během 48 hodin; $p < 0,0001$)	Bez opioidů během 48 hodin: (9/69) ve větvi s přípravkem EXPAREL liposomal vs (1/71) ve větvi s placebem ($p = 0,008$)

^a: TKA studie byla kombinovaná studie fáze 2 (část 1) a fáze 3 (část 2).

TKA: totální náhrada kolenního kloubu; TSA: totální artroplastika ramenního kloubu; RCR: reparace rotátorové manžety; MME = metody momentů; LS = nejmenší čtverec.

Z 1645 pacientů v klinických studiích okrskového bloku a periferního nervového bloku přípravkem EXPAREL liposomal mělo 469 pacientů věk 65 let nebo byli starší a 122 pacientů bylo ve věku 75 let nebo byli starší.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem EXPAREL liposomal u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s pooperační analgézií (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Bezpečnost a farmakokinetiku přípravku EXPAREL při použití jako okrsková blokáda u pediatrických pacientů ve věku od 6 let podporují údaje ze studie 319, otevřené multicentrické studie fáze 3 pro hodnocení přípravku EXPAREL při infiltraci u pediatrických subjektů ve věku 12 až méně než 17 let podstupujících operaci páteře (skupina 1, $n = 61$) a u pediatrických subjektů ve věku 6 až méně než 12 let podstupujících operaci páteře nebo operaci srdce (skupina 2, $n = 34$). Ve skupině 1 byli jedinci randomizováni v poměru 1:1, aby dostali jednorázovou dávku přípravku EXPAREL buď 4 mg/kg (maximálně 266 mg) nebo bupivakainu HCl 2 mg/kg (maximálně 175 mg). Ve skupině 2 dostali všichni jedinci jednorázovou dávku přípravku EXPAREL 4 mg/kg (maximálně 266 mg). Primárním cílem studie bylo zhodnotit farmakokinetiku přípravku EXPAREL u dětí ve věku od 6 let.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Přípravek EXPAREL liposomal je bupivakain enkapsulovaný v multivezikálním liposomálním lékovém aplikačním systému. Po podání je bupivakain pomalu uvolňován z lipozomů po delší časové období.

Absorpce

Podávání přípravku EXPAREL liposomal vede k detekovatelným systémovým plazmatickým hladinám bupivakainu do 96 hodin po lokální infiltraci a do 120 hodin po nervovém bloku. Bloky periferních nervů obecně vykazovaly systémové plazmatické hladiny bupivakainu po delší dobu ve srovnání s lokální infiltrací. Systémové plazmatické hladiny bupivakainu po podání přípravku EXPAREL liposomal nekorelují s místní účinností. Rychlost systémové absorpce bupivakainu závisí na celkové dávce podaného léčiva, způsobu podání a vaskularitě místa podání.

Popisná statistika farmakokinetických parametrů reprezentativních dávek přípravku EXPAREL liposomal v okrskovém bloku a periferního nervového bloku u dospělých je uvedena v tabulce 5, a v tabulce 6, v tomto pořadí.

Tabulka 5 Souhrn farmakokinetických parametrů pro bupivakain po podání jednorázových dávek přípravku EXPAREL liposomal prostřednictvím okrskového bloku u dospělých

Parametry	Podání do operačního místa	
	Bunionektomie 106 mg (8 ml)	Hemoroidektomie 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)	16867 (7868)
$AUC_{(inf)}$ (h•ng/ml)	7105 (2283)	18289 (7569)
$t_{1/2}$ (h)	34 (17)	24 (39)

AUC_{0-t} = plocha pod křivkou plazmatické koncentrace versus čas od času 0 do času poslední kvantifikovatelné koncentrace;

AUC_{inf} = plocha pod křivkou plazmatické koncentrace versus čas od času 0 extrapolované do nekonečna;

C_{max} = maximální plazmatická koncentrace; T_{max} = čas do dosažení C_{max} ; $t_{1/2}$ = zjevný terminální poločas eliminace.

Tabulka 6 Souhrn farmakokinetických parametrů pro bupivakain po podání jednorázových dávek přípravku EXPAREL liposomal prostřednictvím periferního nervového bloku u dospělých

Parametry	Periferní nervový blok (operace)			
	Femorální nervový blok (totální artroplastika kolene)		Nervový blok brachiálního plexu (totální artroplastika ramene)	
	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)
T_{max} (h)	72	72	48	49
$AUC_{(0-t)}$ (h•ng/ml)	11878 (7870)	22099 (11137)	11426,28 (7855)	28669,07 (13205)
$AUC_{(inf)}$ (h•ng/ml)	18452 (12,092)	34491 (5297)	12654,57 (8031)	28774,03 (13275)
$t_{1/2}$ (h)	29,0 (24)	18,2 (6)	11 (4)	15 (6)

AUC_{0-t} = plocha pod křivkou plazmatické koncentrace versus čas od času 0 do času poslední kvantifikovatelné koncentrace;

AUC_{inf} = plocha pod křivkou plazmatické koncentrace versus čas od času 0 extrapolované do nekonečna;

C_{max} = maximální plazmatická koncentrace; T_{max} = čas do dosažení C_{max} ; $t_{1/2}$ = zjevný terminální poločas eliminace.

Distribuce

U přípravku EXPAREL liposomal se bupivakain uvolňuje z liposomální matrix komplexním mechanismem zahrnujícím reorganizaci bariéry lipidových membrán a následně difuzi léku během prodlouženého časového období. Po uvolnění bupivakainu z přípravku EXPAREL liposomal a systémovém vstřebání se očekává, že bude distribuce bupivakainu stejná jako u jakéhokoliv lékové formy s bupivakain hydrochloridem.

Bupivakain se distribuuje ve určitém rozsahu ve všech tělesných tkáních s vysokými koncentracemi nalezenými ve vysoce perfundovaných orgánech, jako jsou játra, plíce, srdce a mozek. Rychlost a stupeň difuze se řídí stupněm vazby na plazmatické proteiny, stupněm ionizace a stupněm rozpustnosti v tuku. Bupivakain má vysokou vazebnou kapacitu na proteiny (95 %) převážně na α_1 -kyselý glykoprotein a také albumin ve vyšších koncentracích. Vazba bupivakainu na plazmatické proteiny závisí na koncentraci. Pro bupivakain byl v literatuře udáván podíl jaterní extrakce 0,37 po i.v. podání. Pro bupivakain byl hlášen distribuční objem v ustáleném stavu 73 l.

Metabolizmus

Lokální anestetika amidového typu, jako je bupivakain, jsou metabolizována primárně v játrech prostřednictvím konjugace s glukoronovou kyselinou. Bupivakain je extenzivně metabolizován, o čemž svědčí minimální množství původní látky v moči. Pipekolylylidin (PPX) je hlavní metabolit bupivakainu, asi 5 % bupivakainu se konvertuje na PPX. Bylo prokázáno, že primární jaterní enzym pro vznik PPX je CYP3A4 s využitím jaterních mikrosomů, i když CYP2C19 a CYP2D6 mohou hrát malou roli. Hydroxylace aromatického kruhu je také základní cestou metabolismu vedoucí k menším metabolitům. Předpokládá se, že lipidové složky liposomu procházejí podobnou metabolickou cestou jako přirozeně se vyskytující lipidy.

Eliminace

Ledviny jsou hlavní vylučovací orgán pro většinu lokálních anestetik a jejich metabolity. Pouze 6 % bupivakainu se vylučuje do moči v nezměněném stavu. Různé farmakokinetické parametry lokálních anestetik mohou být významně změněny přítomností onemocnění ledvin, faktory ovlivňujícími močové pH a průtokem krve ledvinami. Na základě této informace mají být kliničtí pracovníci u pacientů s onemocněním ledvin opatrní při podávání jakýchkoliv lokálních anestetik včetně přípravku EXPAREL liposomal. Z modelů populační farmakokinetiky založených na klinických studiích přípravku EXPAREL liposomal se zdánlivá clearance pohybuje od 22,9 l/h pro studie infiltrace rány do 10,6 l/h při regionální analgezii a díky kinetice klopného obvodu odráží rychlost absorpce.

Speciální populace

Pediatrická populace

Farmakokinetické profily bupivakainu po podání jednorázové dávky přípravku EXPAREL jako okrskového bloku byly podobné u pediatrických a dospělých subjektů při odpovídajících chirurgických zákrocích. Souhrn farmakokinetických parametrů bupivakainu při podání přípravku EXPAREL jako okrskového bloku při spinálních nebo kardiorakálních zákrocích u pediatrických pacientů ve věku od 6 let je uveden v tabulce 7.

Tabulka 7 Souhrn farmakokinetických parametrů bupivakainu u přípravku EXPAREL a bupivakainu HCl

Studie č.	Populace	Studované léčivo (Dávka)	Globalní C _{max} (ng/ml)	Globální T _{max} (h)	AUC _(0-t) (ng*h/ml)	AUC _(0-inf) (ng*h/ml)
			Průměr (SO)	Medián (min, max)	Průměr (SO)	Průměr (SO)
Spinal Procedures						
319	Skupina 1: 12 až <17 let (n = 16)	EXPAREL 4 mg/kg	357 (121)	1,1 (0,3, 26,1)	9 043 (3 763)	14 246 (9 119)
	Skupina 1: 12 až <17 let (n = 15)	Bupivakain 2 mg/kg	564 (321)	0,9 (0,3, 2,5)	5 233 (2 538)	5 709 (3 282)
	Skupina 2: 6 až <12 let (n = 2)	EXPAREL 4 mg/kg	320 (165)	7,4 (2,4, 12,3)	10 250 (5 957)	11 570 (7 307)
Cardiothoracic procedures						
319	Skupina 2: 6 až <12 let (n = 21)	EXPAREL 4 mg/kg	447 (243)	22,7 (0,2, 54,5)	16 776 (7 936)	26 164 (28 038)

Starší pacienti

V populačních farmakokinetických modelech založených na klinických studiích nervového bloku a infiltrace rány, bylo pozorováno přibližně 29% snížení clearance u starších pacientů, což nebylo považováno za klinický relevantní.

Porucha funkce jater

Různé farmakokinetické parametry lokálních anestetik mohou být významně změněny přítomností onemocnění jater. Studie podávání přípravku EXPAREL liposomal u pacientů s mírným až středně těžkým onemocněním jater zjistily, že úprava dávky u těchto pacientů není nutná. Nicméně na základě toho, co je známo o lokálních anestetikách amidového typu, jako je bupivakain, mají lékaři uvážit, že pacienti s jaterním onemocněním, zejména ti s těžkým jaterním onemocněním, mohou být citlivější na potenciální toxicitu lokálních anestetik amidového typu.

Porucha funkce ledvin

Populační FK analýza údajů z klinických studií pro přípravek EXPAREL liposomal v nastavení nervového bloku neukázala žádný vliv mírné nebo středně těžké poruchy funkce ledvin. Přípravek EXPAREL liposomal nebyl studován u subjektů se závažným poškozením ledvin.

Populační farmakokinetika

Na základě populační FK analýzy pro periferní nervovou blokádu, věk, pohlaví, tělesnou hmotnost a rasu se neprokázal žádný významný vliv na farmakokinetiku přípravku EXPAREL liposomal.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Dlouhodobé studie na zvířatech hodnotící karcinogenní potenciál bupivakainu nebyly provedeny. Mutagenní potenciál bupivakainu nebyl stanoven.

Bupivakain prochází placentou. Bupivakain způsoboval vývojovou toxicitu při subkutánním podání gravidním potkanům a králíkům v klinicky relevantních dávkách. Bylo pozorováno zvýšení embryofetálních úmrtí u králíků a snížení přežití potomků u potkanů. Účinek bupivakainu na plodnost nebyl stanoven.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dierukoylfosfatidylcholin (DEPC)
Dipalmitoylfosfatidylglycerol (DPPG)
Cholesterol pro parenterální použití
Trikaprilin
Chlorid sodný
Kyselina fosforečná
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Přípravek EXPAREL liposomal se nemá ředit vodou nebo jinými hypotonickými látkami, protože to způsobí narušení liposomálních částic.

Topická antiseptika, jako je jodovaný povidon, prokázala silnou interakci s přípravkem EXPAREL liposomal, pokud se roztoky smíchaly. To je důsledek povrchové aktivity antiseptik interagujících s lipidy. Pokud však budou topická antiseptika aplikována na povrch kůže a nechají se uschnout před lokálním podáním přípravku EXPAREL liposomal, neočekávají se v normální klinické praxi žádné interakce (viz bod 4.5).

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky: 2 roky.

Po prvním otevření

Chemická a fyzikální stabilita přípravku EXPAREL liposomal po natažení z lahvičky a přenesení do polypropylenové injekční stříkačky byla prokázána po dobu 48 hodin při skladování v chladničce (2 °C až 8 °C) nebo po dobu 6 hodin při skladování při pokojové teplotě (pod 25 °C). Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a neměly by být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud otevření neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita přípravku EXPAREL liposomal při smíchání s jinými přípravky s bupivakainem byla prokázána po dobu 24 hodin při pokojové teplotě (pod 25 °C). Po smíchání s roztokem 9 mg/ml (0,9%) chloridu sodného nebo se složeným roztokem natrium-laktátu byla prokázána chemická a fyzikální stabilita po naředění po dobu 4 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C až 8 °C) a při pokojové teplotě (pod 25 °C). Z mikrobiologického hlediska by měl být přípravek použit okamžitě, pokud metoda ředění nevyloučí riziko mikrobiální kontaminace. Pokud není přípravek použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neotevřené injekční lahvičky: Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Neotevřené injekční lahvičky je možné také uchovávat při pokojové teplotě (pod 25 °C) po dobu až 30 dnů. Injekční lahvičky by se neměly znovu zchlazovat.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10ml nebo 20ml jednorázové injekční lahvičky ze skla třídy I s ethylentetrafluoroethylenovým šedým butylovým gumovým uzávěrem a Al/polypropylenovým odtrhovacím víčkem.

Dostupné v baleních s 4 nebo 10 injekčními lahvičkami.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční lahvičky přípravku EXPAREL liposomal jsou určeny pouze pro jednorázové použití.

Injekční lahvičky přípravku EXPAREL liposomal je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat. Lahvičky se mají těsně před odběrem několikrát opatrně převrátit, aby se částice v disperzi znovu promíchaly.

Přípravek EXPAREL liposomal se má podávat jehlou velikosti 25 G nebo větší, aby byla zachována strukturální integrita liposomálních částic bupivakainu.

Přípravek EXPAREL liposomal se může podávat v připravené disperzi nebo zředěný na koncentraci do 0,89 mg/ml (tzn. ředění 1:14 dle objemu) s roztokem 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného nebo se složeným roztokem natrium-laktátu.

Medián infiltrovaného objemu u spinálních zákroků ve studii 319 (31 cm x 2 strany x 3 vrstvy / 1,5 ml infiltrátu na každý 1 cm) byl 124 ml. Medián infiltrovaného objemu pro kardiologické zákroky ve studii 319 (13 cm x 2 strany x 3 vrstvy / 1,5 ml infiltrátu na každý 1 cm) byl 52 ml.

Bupivakain hydrochlorid (přípravek s okamžitým uvolňováním) se má podat souběžně ve stejné injekční stříkačce, pokud poměr miligramové dávky roztoku bupivakain hydrochloridu a přípravku EXPAREL liposomal nepřekročí 1:2. Celkové množství současně podávaného bupivakain hydrochloridu a přípravku EXPAREL liposomal nemá překročit 400 mg ekvivalentních k bupivakain hydrochloridu u dospělých. Množství bupivakainu v přípravku EXPAREL liposomal je vyjádřeno jako volná báze bupivakainu, takže při výpočtu celkové dávky bupivakainu pro současné podávání má být množství bupivakainu z přípravku EXPAREL liposomal převedeno na ekvivalentní množství bupivakain hydrochloridu vynásobením liposomální dávky přípravku EXPAREL liposomal faktorem 1,128.

Pokud je připravována směs přípravku EXPAREL liposomal s bupivakainem nebo fyziologickým roztokem nebo s obojími, nezáleží na pořadí, v jakém jsou složky kombinovány.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. listopadu 2020
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml injekční disperze s prodlouženým uvolňováním
bupivakain

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička 10 ml injekční disperze s prodlouženým uvolňováním obsahuje 133 mg bupivakainu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje: dipalmitoylfosfatidylglycerol (DPPG), dierukoylfosfatidylcholin (DEPC), cholesterol pro parenterální použití, trikaprilin, chlorid sodný, kyselina fosforečná a voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční disperze s prodlouženým uvolňováním.

4 x 10 ml injekční lahvičky

10 x 10 ml injekční lahvičky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Injekční lahvička k jednorázovému použití.

Infiltrace/perineurální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Přečtěte si příbalovou informaci, kde je uvedena použitelnost po prvním otevření a další informace o uchovávání.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1489/001 4 x 10 ml injekční lahvičky
EU/1/20/1489/002 10 x 10 ml injekční lahvičky

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml injekční disperze s prodlouženým uvolňováním
bupivakain
infiltrace/perineurální podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

133 mg/10 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml injekční disperze s prodlouženým uvolňováním
bupivakain

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička 20 ml injekční disperze s prodlouženým uvolňováním obsahuje 266 mg bupivakainu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Také obsahuje: dipalmitoylfosfatidylglycerol (DPPG), dierukoylfosfatidylcholin (DEPC), cholesterol pro parenterální použití, trikaprilin, chlorid sodný, kyselina fosforečná a voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční disperze s prodlouženým uvolňováním.

4 x 20 ml injekční lahvičky

10 x 20 ml injekční lahvičky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Injekční lahvička k jednorázovému použití.

Infiltrace/perineurální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Přečtěte si příbalovou informaci, kde je uvedena použitelnost po prvním otevření a další informace o uchovávání.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1489/003 4 x 20 ml injekční lahvičky
EU/1/20/1489/004 10 x 20 ml injekční lahvičky

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml injekční disperze s prodlouženým uvolňováním
bupivakain
infiltrace/perineurální podání.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

266 mg/20 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml injekční disperze s prodlouženým uvolňováním
EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml injekční disperze s prodlouženým uvolňováním
bupivakain

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek EXPAREL liposomal a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek EXPAREL liposomal podán
3. Jak se Vám bude přípravek EXPAREL liposomal podán
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek EXPAREL liposomal uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek EXPAREL liposomal a k čemu se používá

Přípravek EXPAREL liposomal je anestetikum k místnímu použití, které obsahuje léčivou látku bupivakain.

Přípravek EXPAREL liposomal se používá při léčbě pooperační bolesti u dospělých pacientů ke snížení bolesti v určitých částech těla (jako jsou ty po operaci kolenního nebo ramenního kloubu).

Přípravek EXPAREL liposomal se také používá u dospělých a dětí ve věku od 6 let ke zmírnění bolesti u malých až středně velkých ran po chirurgických zákrocích.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek EXPAREL liposomal podán

Tento lék Vám **NESMÍ** být podán:

- pokud jste alergický(á) na bupivakain (nebo jiná podobná lokální anestetika) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6 této příbalové informace).
- pokud jste těhotná a potřebujete podat místně působící anestetikum do horní části pochvy vedle hrdla dělohy. Bupivakain může závažně poškodit nenarozené dítě, pokud se použije pro tento účel.
- do krevní cévy nebo do kloubů.

Upozornění a opatření

Přípravek EXPAREL liposomal nemá být používán při velkých operacích břicha, cév a hrudníku.

Před podáním přípravku EXPAREL liposomal se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou:

- pokud máte potíže se srdcem;
- pokud trpíte poruchou funkce jater nebo ledvin.

Přípravek EXPAREL liposomal může způsobovat dočasnou ztrátu citlivosti nebo pohyblivosti. Můžete si všimnout rozdílu ve vaší schopnosti cítit nebo pohybovat se normálně až po dobu 5 dnů po podání léku.

Následující stavy byly někdy hlášeny při použití jiných místně působících anestetik:

- Alergické reakce

Po podání jakýchkoliv lokálních anestetik se mohou vzácně objevit alergické reakce. Příznaky alergických reakcí, které je třeba sledovat, zahrnují následující: kopřivka nebo kožní vyrážka, otok kolem očí, tváře, rtů, úst nebo hrdla, dušnost nebo potíže s dýcháním, pocit závratě nebo omdlávání, nebo horečka. **Vyhledejte rychlou lékařskou pomoc**, pokud si všimnete těchto příznaků po podání přípravku EXPAREL liposomal, protože se ve vzácných případech mohou tyto reakce stát život ohrožující (viz také bod 4 této příbalové informace).

- Poruchy nervového systému

Někdy také může dojít k poškození centrálního nervového systému. Časné příznaky mohou zahrnovat: neklid, úzkost, potíže s mluvením, motání hlavy, nevolnost (pocit na zvracení) nebo zvracení, otupělost a brnění úst a rtů, kovová chuť, tinnitus (tzn. pískání v uších), závrať, rozmazané vidění, třes nebo záškuby, deprese, ospalost. **Vyhledejte rychlou lékařskou pomoc**, pokud si všimnete jakýchkoliv takových příznaků po podání přípravku EXPAREL liposomal. Závažnější nežádoucí účinky po podání příliš velkého množství bupivakainu zahrnují záchvaty (křeče), ztrátu vědomí a srdeční infarkt (viz také bod 4 v této příbalové informaci).

- Poruchy srdce a cév

Po použití místně působících anestetik se mohou také objevit poruchy postihující srdce a cévy. Příznaky, které je třeba sledovat: abnormální/nepravidelná srdeční akce, nízký krevní tlak, omdlávání, závrať nebo pocit na omdlení, únava, dušnost nebo bolest na hrudi. Někdy se může také objevit srdeční infarkt. **Vyhledejte rychlou lékařskou pomoc**, pokud si všimnete jakýchkoliv takových příznaků po podání přípravku EXPAREL liposomal (viz také bod 4 v této příbalové informaci).

- Methemoglobinemie

Methemoglobinemie je krevní porucha postihující červené krvinky. Tento stav se může objevit těsně nebo několik hodin po použití místně působících anestetik. Příznaky, které je třeba sledovat: bledost nebo šedivě/modré zbarvení kůže, dušnost, pocit motání hlavy nebo omdlávání, zmatenost, bušení srdce nebo bolest na hrudi. **Vyhledejte rychlou lékařskou pomoc**, pokud si všimnete jakýchkoliv těchto příznaků po podání přípravku EXPAREL liposomal. Někdy může methemoglobinemie způsobit závažnější příznaky, jako je nepravidelná srdeční akce, záchvaty (křeče), bezvědomí nebo způsobit dokonce smrt (viz také bod 4 v této příbalové informaci).

- Chondrolýza

U pacientů, kteří dostávali do kloubu infuzi místně působících anestetik, byla pozorována chondrolýza (rozpad chrupavky v kloubech). Přípravek EXPAREL liposomal se nesmí používat k nitrokloubní infuzi.

Děti a dospívající

Přípravek EXPAREL liposomal není určen k použití u dětí mladších 6 let ke snížení bolesti u malých až středně velkých ran po operaci. Tento lék nebyl hodnocen v této věkové skupině.

EXPAREL liposomální není určen k použití u dětí a dospívajících do 18 let ke snížení bolesti v určité části těla po operaci (např. operace kolenního nebo ramenního kloubu). Tento lék nebyl hodnocen v této věkové skupině.

Další léčivé přípravky a přípravek EXPAREL liposomal

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, nebo které jste v nedávné době užíval(a).

Užívání některých léků společně může být škodlivé. Informujte svého lékaře, zejména pokud užíváte některý z následujících léků:

- Nitráty/nitrity – léky používané k uvolnění napětí krevních cév a zlepšení průtoku krve, především u onemocnění srdce, jako je nitroglycerin, nitroprusid, oxid dusný, oxid dusnatý;
- Lokální anestetika - benzokain, lidokain, bupivakain, mepivakain, tetrakain, prilokain, prokain, artikain, ropivakain;
- Antiarytmika - léky používané k léčbě nepravidelného srdečního rytmu (arytmie), jako je lidokain a mexiletin;
- Protinádorové léky - cyklofosfamid, flutamid, rasburikáza, isofamid, hydroxyurea;
- Antibiotika - dapson, sulfonamidy, nitrofurantoin, para-aminosalicylová kyselina;
- Antimalarika - chlorochin, primachin, chinin;
- Antikonvulziva - fenytoin, valproát sodný, fenobarbital;
- Další léky - acetaminofen (paracetamol), metoklopramid (na problémy se žaludkem a při zvracení), sulfasalazin (pro zánětlivé stavy), jodovaný povidon (místně působící dezinfekce-antiseptikum).

Pokud si nejste jisti o jakémkoli z těchto léků, zeptejte se svého lékaře.

Těhotenství a kojení

Přípravek EXPAREL liposomal se **NEDOPORUČUJE** používat u těhotných žen a žen ve věku, kdy mohou otěhotnět, které neužívají antikoncepci. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo sestrou dříve, než Vám bude tento přípravek podán.

Přípravek EXPAREL liposomal přechází do mateřského mléka ve velmi nízkých množstvích, přesto by mohl způsobovat závažné nežádoucí reakce u Vašeho dítěte. Poradte se se svým lékařem dříve, než budete své dítě kojit. Lékař rozhodne, zda máte přestat kojit nebo zda Vám tento lék nemá být podán.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek EXPAREL liposomal může ovlivňovat vaši schopnost cítit nebo se pohybovat normálně až po dobu 5 dnů po podání léku. Nemáte řídit ani používat nástroje nebo stroje, pokud se u vás vyskytnou jakékoliv z těchto nežádoucích účinků.

Přípravek EXPAREL liposomal obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 21 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné 10 ml injekční lahvičce a 42 mg v jedné 20 ml injekční lahvičce. Toto odpovídá 1,1 % resp. 2,1 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak Vám bude přípravek EXPAREL liposomal podán

Přípravek EXPAREL liposomal Vám podá lékař během operace.

Váš lékař rozhodne jak velkou dávku Vám podá. Bude to záviset na typu úlevy od bolesti, kterou potřebujete a části těla, do které bude lék injikován. Také to bude záviset na velikosti operačního místa a vašem fyzickém stavu.

Přípravek EXPAREL liposomal Vám bude podán jako injekce. Váš lékař bude injikovat přípravek EXPAREL liposomal do jednoho z následujících míst:

- místo operace,
- blízko nervů, které zásobují oblast těla, kde byla provedena operace.

Jestliže je Vám podáno více přípravku EXPAREL liposomal, než mělo být

Přípravek EXPAREL liposomal je určen k použití vyškolenými lékaři, kteří budou kontrolovat Váš krevní tlak, srdeční frekvenci, dechovou frekvenci, stav vědomí a sledovat jakékoli známky, které naznačují, že jste po podání přípravku EXPAREL liposomal dostali příliš mnoho bupivakainu.

Vyhledejte rychlou lékařskou pomoc, pokud si všimnete jakýchkoliv níže uvedených příznaků po podání přípravku EXPAREL liposomal (viz také bod 4 v této příbalové informaci). Toto jsou příznaky podání velkého množství bupivakainu.

- záchvaty (křeče);
- ztráta vědomí;
- pocit neklidu nebo úzkosti;
- potíže s řečí;
- pocit závratě nebo pocit na omdlení;
- pocit na zvracení nebo zvracení;
- otupělost a brnění úst a rtů;
- změny zraku, sluchu nebo chuti;
- třes nebo záškuby;
- pocit ospalosti, zmatenosti nebo neúplného vědomí;
- zvýšení nebo snížení krevního tlaku;
- zvýšení nebo snížení tepové frekvence.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek EXPAREL liposomal

Není pravděpodobné, že by došlo k vynechání dávky. Přípravek EXPAREL liposomal Vám podá Váš lékař pouze jednou (během Vaší operace).

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Vyhledejte rychlou lékařskou pomoc, pokud se u vás vyskytnou některé z následujících závažných nežádoucích účinků, které byly hlášeny při použití jiných místně působících anestetik (viz bod 2):

- abnormální/nepravidelná srdeční činnost, nízký krevní tlak, mdloby, závrat' nebo točení hlavy, únava, dušnost, bolest na hrudi, zástava srdce (příznaky reakce srdce a cév).
- neklid, úzkost, potíže s mluvením, točení hlavy, pocit na zvracení (nevolnost) nebo zvracení, necitlivost a brnění úst a rtů, kovová chuť v ústech, tinnitus (tj. zvonění v uších), závrat', rozmazané vidění, třes nebo záškuby, deprese, ospalost, záchvaty (příznaky reakce centrálního nervového systému).

- kopřivka nebo kožní vyrážka, otok kolem očí, tváře, rtů, úst nebo hrdla, dušnost nebo potíže s dýcháním, rychlý srdeční tep, pocit na zvracení, zvracení, pocit závratě nebo omdlávání nebo horečka (příznaky alergické reakce).
- bledost nebo šedivě/modré zbarvení kůže, dušnost, pocit točení hlavy nebo omdlávání, zmatenost, bušení srdce, bolest na hrudi, nepravidelná srdeční akce, záchvaty křečí nebo bezvědomí (příznaky methemoglobinemie).

Ostatní nežádoucí účinky mohou zahrnovat:

Časté (mohou postihovat až 1 osobu z 10):

- zkreslení vnímání chuti;
- zácpa;
- pocit na zvracení nebo zvracení;
- ztráta citlivosti v ústech.

Méně časté (mohou postihovat až 1 osobu ze 100):

- pocit horkosti;
- vznik modřin po celém těle nebo pády;
- abnormální výsledky krevních testů;
- bolest v kloubech;
- snížená mobilita nebo mimovolní/nekontrolované pohyby těla;
- poranění, bolest, spasmy, záškuby nebo slabost svalů;
- pocit pálení;
- bolest hlavy;
- ztráta citu;
- svědění kůže nebo podráždění kůže.

Vzácné (mohou postihovat 1 osobu z 1000):

- nepříjemné pocity v břiše, vzednutí břicha nebo porucha trávení;
- průjem;
- suchost v ústech, potíže nebo bolest při polykání;
- svědění uvnitř úst;
- nadbytek slin v ústech;
- zimnice;
- bolest (v břiše, v oblasti rány, svalech, tříslech, rukou nebo nohou);
- otok kotníků, nohou, dolních končetin nebo kloubů;
- ztuhlost kloubů;
- abnormální EKG;
- odchod čerstvé krve z konečníku, obvykle se stolicí;
- pocit únavy;
- částečné ochrnutí;
- obtížné dýchání;
- zarudnutí kůže nebo okolí místa rány;
- komplikace (například zarudnutí, otok, bolest) v místě rány;
- nadměrné pocení;
- změna barvy nehtu.

Není známo (frekvenci nelze z dostupných dat určit):

- neschopnost močit (tj. úplně nebo částečně vyprázdnit močový měchýř);

- přípravek EXPAREL liposomal není účinný.

Některé z výše uvedených nežádoucích účinků mohou být pozorovány častěji u dětí a dospívajících ve věku od 6 let.

Další nežádoucí účinky pozorované u dětí a dospívajících ve věku od 6 let

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 osob):

- anemie

Časté (mohou postihovat až 1 osobu z 10):

- pocit mravenčení (brnění);
- ztráta sluchu;
- zrychlené dýchání;
- opožděné zotavení z anestezie.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek EXPAREL liposomal uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku lahvičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.

Přípravek EXPAREL liposomal je možné uchovávat také při pokojové teplotě (pod 25 °C) po dobu až 30 dnů v uzavřených neotevřených injekčních lahvičkách. Injekční lahvičky by se neměly znovu zchlazovat.

Po prvním otevření

Chemická a fyzikální stabilita přípravku EXPAREL liposomal po natažení z lahvičky a přenesení do polypropylenové injekční stříkačky byla prokázána po dobu 48 hodin při skladování v chladničce (2 °C až 8 °C) nebo po dobu 6 hodin při skladování při pokojové teplotě (pod 25 °C). Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a neměly by být delší než 24 hodin při teplotě 2° C až 8 °C, pokud otevření neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita přípravku EXPAREL liposomal při smíchání s jinými přípravky s bupivakainem byla prokázána po dobu 24 hodin při pokojové teplotě (pod 25 °C). Po smíchání s roztokem 9 mg/ml (0,9%) chloridu sodného nebo se složeným roztokem natrium-laktátu byla prokázána chemická a fyzikální stabilita po naředění po dobu 4 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C až 8 °C) a při pokojové teplotě (pod 25 °C). Z mikrobiologického hlediska by měl být přípravek použit okamžitě, pokud metoda ředění nevyloučí riziko mikrobiální kontaminace. Pokud není přípravek použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek EXPAREL liposomal obsahuje

Léčivou látkou je bupivakain. Jeden ml obsahuje 13,3 mg liposomálního bupivakainu v injekční disperzi s prodlouženým uvolňováním.

Jedna injekční lahvička o objemu 10 ml s disperzí s prodlouženým uvolňováním obsahuje 133 mg bupivakainu (volná báze).

Jedna injekční lahvička o objemu 20 ml s disperzí s prodlouženým uvolňováním obsahuje 266 mg bupivakainu (volná báze).

Dalšími složkami jsou dierykoylfosfatidylcholin (DEPC), dipalmitoylfosfatidylglycerol (DPPG), cholesterol pro parenterální použití, trikaprilin, chlorid sodný, kyselina fosforečná a voda pro injekci.

Jak přípravek EXPAREL liposomal vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek EXPAREL liposomal je bílá až téměř bílá injekční disperze s prodlouženým uvolňováním.

Je k dispozici v 10 ml nebo 20 ml jednorázových skleněných injekčních lahvičkách s ethylentetrafluoroethylenovým šedým butylovým gumovým uzávěrem a Al/polypropylenovým odtrhovacím víčkem.

Jedno balení obsahuje 4 nebo 10 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Důležité upozornění: Před použitím si přečtěte souhrn údajů o přípravku (SmPC).

Jedna injekční lahvička přípravku EXPAREL liposomal je určena pouze k jednorázovému použití.

Neotevřené injekční lahvičky přípravku EXPAREL liposomal se mají zchladit při teplotě mezi 2 °C až 8 °C. EXPAREL liposomal se nemá zmrazovat.

Zapečetěné, neotevřené injekční lahvičky přípravku EXPAREL liposomal je možné také uchovávat při pokojové teplotě (pod 25 °C) po dobu až 30 dnů. Injekční lahvičky by se neměly znovu zchlazovat.

Po prvním otevření

Chemická a fyzikální stabilita přípravku EXPAREL liposomal po natažení z lahvičky a přenesení do polypropylenové injekční stříkačky byla prokázána po dobu 48 hodin při skladování v chladničce (2 °C až 8 °C) nebo po dobu 6 hodin při skladování při pokojové teplotě (pod 25 °C). Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a neměly by být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud otevření neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita přípravku EXPAREL liposomal při smíchání s jinými přípravky s bupivakainem byla prokázána po dobu 24 hodin při pokojové teplotě (pod 25 °C). Po smíchání s roztokem 9 mg/ml (0,9%) chloridu sodného nebo se složeným roztokem natrium-laktátu byla prokázána chemická a fyzikální stabilita po naředění po dobu 4 hodin při uchovávání v chladničce (2 °C až 8 °C) a při pokojové teplotě (pod 25 °C). Z mikrobiologického hlediska by měl být přípravek použit okamžitě, pokud metoda ředění nevyloučí riziko mikrobiální kontaminace. Pokud není přípravek použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Injekční lahvičky přípravku EXPAREL liposomal je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat. Injekční lahvičky je třeba opatrně převracet, aby se částice v disperzi znovu promíchaly těsně před odběrem z injekční lahvičky. Může být nezbytné opakované otočení, pokud obsah injekční lahvičky sednul na dno.

Přípravek EXPAREL liposomal je určen pouze pro jednodávkové podání. Maximální dávka nemá převyšovat 266 mg (20 ml). Doporučená dávka lokální infiltrace je založena na velikosti operačního pole, objemu nutného pro pokrytí oblasti a individuálními faktory pacienta, které mohou ovlivnit bezpečnost lokálních anestetik amidového typu (viz bod 4.2 souhrnu údajů o přípravku).

Přípravek EXPAREL liposomal se může podávat v připravené disperzi nebo zředěný na koncentraci do 0,89 mg/ml (tzn. 1:14 ředění dle objemu) s roztokem 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného nebo se složeným roztokem natrium-laktátu. Přípravek EXPAREL liposomal se nemá míchat s žádnými jinými léčivými přípravky ani se nemá ředit vodou nebo jinými hypotonickými léky, protože by to způsobilo narušení liposomálních částic.

Přípravek EXPAREL liposomal je liposomální přípravek a nemá se podávat střídavě s jakýmkoliv jiným přípravkem s bupivakainem. Bupivakain a přípravek EXPAREL liposomal se mohou podávat současně ve stejné injekční stříkačce pokud poměr miligramové dávky roztoku bupivakainu k přípravku EXPAREL liposomal nepřekročí 1:2. Celkové množství současně podávaného bupivakainu hydrochloridu (forma s okamžitým uvolňováním) a přípravku EXPAREL liposomal nemá překročit 400 mg ekvivalentních k bupivakain hydrochloridu u dospělých. Množství bupivakainu v přípravku EXPAREL liposomal se vyjadřuje jako volná báze bupivakainu, takže při výpočtu celkové dávky bupivakainu pro současně podání má být množství bupivakainu z přípravku EXPAREL liposomal převedeno na ekvivalentní množství bupivakain hydrochloridu vynásobením dávky přípravku EXPAREL liposomal faktorem 1,128.

Při současném podávání přípravku EXPAREL liposomal a bupivakain hydrochloridu se doporučuje opatrnost, zejména při podávání do vysoce vaskularizovaných oblastí, kde se očekává vyšší systémová absorpce (pro více informací si přečtěte SPC, bod 4.4).

Podání přípravku EXPAREL liposomal může následovat podání lidokainu po pauze 20 minut nebo více.

Pokud se aplikuje topické antiseptikum, jako je jodovaný povidon, má se místo nechat před podáním přípravku EXPAREL liposomal uschnout. Přípravek EXPAREL liposomal nemá přijít do styku s antiseptiky, jako je roztok jodovaného povidonu.

Přípravek EXPAREL liposomal se má vstříkovat pomalu (obecně 1 až 2 ml na injekci) s použitím jehly velikosti 25 G nebo více. V operačním místě je nutné během podávání přípravku opakovaně aspirovat, pokud je to klinicky vhodné, z důvodu kontroly přítomnosti krve a minimalizace rizika nechtěné intravaskulární injekce.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.