

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml depotinjektionsvæske, dispersion
EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml depotinjektionsvæske, dispersion

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder 13,3 mg bupivacain i en multivesikulær liposomal dispersion.

Hvert hætteglas med 10 ml depotinjektionsvæske, dispersion, indeholder 133 mg bupivacain.

Hvert hætteglas med 20 ml depotinjektionsvæske, dispersion, indeholder 266 mg bupivacain

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

- Hvert 10 ml hætteglas indeholder 21 mg natrium.
- Hvert 20 ml hætteglas indeholder 42 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depotinjektionsvæske, dispersion.

Hvid til offwhite vandig liposomal dispersion.

Depotinjektionsvæsken, dispersion, har en pH på mellem 5,8 og 7,8 og er isotonisk (260 - 330 mOsm/kg).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

EXPAREL liposomal er indiceret (se pkt. 5.1):

- hos voksne som plexus brachialis-blokade eller nervus femoralis-blokade til behandling af postoperative smerter.
- hos voksne og børn i alderen 6 år og derover som infiltrationsanæstesi til behandling af somatiske postoperative smerter på grund af små til mellemstore operationssår.

4.2 Dosering og administration

EXPAREL liposomal skal administreres under forhold, hvor uddannet personale og egnet genoplivningsudstyr er umiddelbart til rådighed til behandling af patienter, som udviser tegn på neurologisk toksicitet eller kardiotoxicitet.

Dosering

Den anbefalede dosis EXPAREL liposomal hos voksne og børn i alderen 6 år og derover er baseret på følgende faktorer:

- Operationsstedets størrelse
- Den mængde, der er nødvendig for at dække området
- Individuelle patientfaktorer

En maksimal dosering på 266 mg (20 ml ufortyndet lægemiddel) må ikke overskrides.

Infiltrationsanæstesi (infiltration omkring små til mellemstore operationssår)

- Hos patienter, som fik foretaget knystfjernelse, blev der administreret i alt 106 mg (8 ml) EXPAREL liposomal, hvoraf 7 ml blev infiltreret i vævene omkring osteotomien, og 1 ml blev infiltreret i det subkutane væv.
- Hos patienter, som fik foretaget hæmoridektomi, blev i alt 266 mg (20 ml) EXPAREL liposomal fortyndet med 10 ml normalt saltvand til i alt 30 ml, som blev inddelt i seks portioner a 5 ml og derpå injiceret under visualisering af analsfinkter som en urskive og med langsom infiltration af én portion til hvert af de lige tal for at opnå infiltrationsanæstesi.
- Hos pædiatriske patienter i alderen 6 år og derover bør EXPAREL liposomal administreres i en dosis på op til 4 mg/kg (med en maksimumdosis på højst 266 mg). EXPAREL liposomal kan enten administreres 'som det er' eller suppleret med normalt (0,9 %) saltvand for at øge volumen til en endelig koncentration på 0,89 mg/ml (dvs. en fortynding på 1:14 efter volumen). Den samlede ekspansionsvolumen vil afhænge af incisionslængden. Se eksempler i pkt. 6.6.

Perifer nervebloade (femoralis og plexus brachialis)

- Hos patienter, der fik foretaget total knæartroplastik (TKA), blev der administreret i alt 266 mg (20 ml) EXPAREL liposomal som nervus femoralis-blokade.
- Hos patienter, som fik foretaget total skulderartroplastik (TSA) eller rotator cuff-operation (RCR), blev der administreret i alt 133 mg (10 ml) EXPAREL liposomal, fortyndet med 10 ml normalt saltvand til i alt 20 ml, som en plexus brachialis-blokade.

Samtidig administration af andre lokalanæstetika

De toksiske virkninger af lokalanæstetika er additive. Under hensyntagen til doserne af lokalanæstetika og EXPAREL liposomals langstrakte farmakokinetiske profil bør der derfor udvises forsigtighed ved samtidig administration af andre lokalanæstetika, herunder monitorering for neurologiske og kardiovaskulære virkninger forbundet med systemisk lokalanæstetikum-toksicitet. Se pkt. 4.5.

EXPAREL liposomal er et liposomalt præparat og bør derfor ikke bruges i tilfældig sammenhæng med andre formuleringer af bupivacain. Bupivacainhydrochlorid (formuleringer med øjeblikkelig frigivelse) og EXPAREL liposomal kan administreres samtidigt i samme injektionssprøjte, så længe forholdet mellem dosen i milligram af bupivacain-opløsning og EXPAREL liposomal ikke overstiger 1:2. Ved tilberedelse af en blanding, må den samlede mængde bupivacain, der bruges (EXPAREL liposomal + bupivacain-HCl) ikke overstige 400 mg ækvivalenter bupivacain-HCl hos voksne. Se pkt. 4.4 for mere information.

Specielle populationer

Ældre patienter (65 år eller derover)

Der skal udvises forsigtighed ved valg af dosis af EXPAREL liposomal til ældre patienter, da bupivacain vides at blive udskilt i væsentligt omfang via nyrerne, og risikoen for toksiske reaktioner på bupivacain kan være større hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der er ikke behov for justering af dosis. Øget følsomhed hos nogle ældre personer kan dog ikke udelukkes (se pkt. 5.1 og 5.2).

Hos ældre patienter kan risikoen for fald være forhøjet.

Nedsat nyrefunktion

Bupivacain eller dets metabolitter vides at blive udskilt i væsentligt omfang via nyrerne, og risikoen for toksiske reaktioner kan være større hos patienter med nedsat nyrefunktion. Nedsat nyrefunktion skal tages i betragtning ved valg af dosis af EXPAREL liposomal (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Bupivacain metaboliseres af leveren. Der er ikke behov for justering af dosis til patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score 5-6) eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-score 7-9). Der foreligger ikke tilstrækkelige data til, at anvendelse af EXPAREL liposomal til patienter med stærkt nedsat (Child-Pugh-score ≥ 10) leverfunktion kan anbefales (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

EXPAREL liposomal kan administreres til pædiatriske patienter i alderen 6 år og derover i en dosis på 4 mg/kg (med en maksimumdosis på 266 mg) til anvendelse som enkeltdosis-infiltrationsanæstesi til behandling af somatiske postoperative smerter på grund af små til mellemstore operationsår.

EXPAREL liposomal sikkerhed og virkning er endnu ikke klarlagt ved administration som infiltrationsanæstesi hos børn i alderen 1 år til under 6 år eller ved administration som nervebloade hos børn i alderen 1 år til under 18 år. Der foreligger ingen data.

EXPAREL liposomal bør ikke anvendes til børn under 1 år, da nyfødte og spædbørn har nedsat evne til at metabolisere anæstetika på grund af det umodne leversystem.

Administration

EXPAREL liposomal er kun beregnet til administration som infiltration eller til perineural anvendelse.

EXPAREL liposomal er kun beregnet til enkeltdosisadministration.

EXPAREL liposomal bør injiceres langsomt (generelt 1 til 2 ml pr. injektion) med hyppig aspiration, hvor det er klinisk relevant, for at holde øje med blod og minimere risikoen for utilsigtet intravaskulær injektion.

EXPAREL liposomal skal administreres med en kanyler med en indvendig diameter på mindst 25 gauge for at bevare de liposomale bupivacain-partiklers struktur.

For instruktioner om tilberedelse af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Overfølsomhed over for bupivacain eller lokalanæstetika af amidtypen.
- Obstetrisk paracervikal blokade på grund af risikoen for fosterbradykardi eller fosterdød.
- Intravaskulær administration.
- Intraartikulær administration (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Virkingen og sikkerheden ved anvendelse i omfattende abdominalkirurgi, vaskulær kirurgi og thoraxkirurgi er ikke fastlagt.

Systemisk lokalanæstetikum-toksicitet (LAST)

Da der er en potentiel risiko for alvorlige, livstruende bivirkninger forbundet med administration af bupivacain, skal produkter, som indeholder bupivacain, administreres under forhold, hvor uddannet personale og udstyr er til rådighed til øjeblikkelig behandling af patienter, som udviser tegn på neurologisk toksicitet eller kardiotoxicitet.

Grundig og konstant monitorering af kardiovaskulære og respiratoriske (om ventilationen er tilstrækkelig) vitale tegn samt patientens bevidsthedsstatus bør foretages efter injektion af bupivacain. Rastløshed, angst, usammenhængende tale, uklarhed, følelsesløshed og prikken i munden og på

læberne, metalagtig smag, tinnitus, svimmelhed, sløret syn, tremor, muskeltrækninger, depression eller døsigthed kan være tidlige advarselstegn på toksicitet i centralnervesystemet.

Toksiske koncentrationer af lokalanæstetika i blodet undertrykker hjertets ledningsevne og excitabilitet, hvilket kan føre til atrioventrikulært blok, ventrikulær arythmi og hjertestop, som kan have letal udgang. Desuden undertrykker toksiske koncentrationer af lokalanæstetika i blodet myokardiets kontraktilitet og forårsager perifer vasodilation, der fører til reduceret slagvolumen og arterielt blodtryk.

Akutte kritesituationer som følge af neurologisk eller kardiovaskulær toksicitet forårsaget af anvendelse af lokalanæstetika er generelt forbundet med høje plasmakoncentrationer, der opstår under terapeutisk anvendelse af lokalanæstetika eller på grund af utilsigtet intravaskulær injektion af en opløsning med et eller flere lokalanæstetika (se pkt. 4.3 og 4.9).

Injektion af flere doser bupivacain og andre amidholdige produkter kan medføre signifikante stigninger i plasmakoncentrationerne i takt med hver gentagne dosis som følge af den langsomme akkumulering af det aktive stof eller dets metabolitter eller på grund af den langsomme metaboliske nedbrydning. Tolerancen over for forhøjede koncentrationer i blodet varierer alt efter patientens status.

Efter markedsføring er der observeret potentielle tilfælde af LAST. Selvom størstedelen med en registreret tid indtil debut blev observeret inden for mindre end 1 time efter administration af EXPAREL liposomal, blev der indberettet et mindre antal med en tid indtil debut på over 24 timer. Der er ikke fundet nogen sammenhæng mellem potentielle tilfælde af LAST og det kirurgiske indgreb eller administrationsvejen med EXPAREL liposomal, men gentagne dosering af EXPAREL liposomal, overdosering eller samtidig anvendelse af andre lokalanæstetika kan forhøje risikoen for LAST (se pkt. 4.5).

Neurologiske virkninger

Reaktioner i centralnervesystemet er kendetegnet ved excitation og/eller depression. Der kan opstå rastløshed, angst, svimmelhed, tinnitus, sløret syn eller tremor, som muligvis går over i kramper. Excitation kan dog være forbigående eller fraværende, således at depression er den første manifestation af en bivirkning. Dette kan hurtigt blive efterfulgt af døsigthed, som bliver til bevidstløshed og respirationsophør. Andre virkninger i centralnervesystemet kan omfatte kvalme, opkastning, kulderystelser og sammentrækning af pupillerne. Forekomsten af kramper forbundet med anvendelse af lokalanæstetika varierer alt efter den anvendte procedure og den samlede dosis, der er administreret.

Neurologiske virkninger efter infiltrationsanæstesi kan omfatte vedvarende anæstesi, paræstesier, svaghed og paralyse, som alt sammen kan bedres langsomt, ufuldstændigt eller slet ikke.

Nedsat kardiovaskulær funktion

Bupivacain skal desuden anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat kardiovaskulær funktion, da disse patienter kan være dårligere til at kompensere for de funktionsændringer, der er forbundet med den forlængede atrioventrikulære ledning, som disse lægemidler forårsager.

Nedsat leverfunktion

Bupivacain metaboliseres af leveren, og det skal derfor anvendes med forsigtighed hos patienter med leversygdom. Patienter med svær leversygdom har øget risiko for at udvikle toksiske plasmakoncentrationer på grund af deres manglende evne til at metabolisere lokalanæstetika normalt. Øget monitorering for systemisk toksicitet af lokalanæstetika bør overvejes hos patienter med moderat til svær leversygdom (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Kun 6 % af bupivacain udskilles uændret i urinen. Det er kendt, at bupivacains metabolitter i omfattende grad udskilles af nyrerne. Udskillelsen i urinen er påvirket af nyreperfusionen og faktorer, som indvirker på urinens pH. Forsuring af urinen fremskynder elimineringen af lokalanæstetika. Lokalanæstetikas forskellige farmakokinetiske parametre kan blive ændret markant ved forekomst af nyresygdom, faktorer, der påvirker urinens pH, og nyrernes blodgennemstrømning. Risikoen for toksiske reaktioner på dette lægemiddel kan således være større hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Allergiske reaktioner

Der kan i sjældne tilfælde opstå reaktioner af allergitypen som følge af overfølsomhed over for lokalanæstetikummet eller andre indholdsstoffer i formuleringen. Disse reaktioner er kendetegnet ved symptomer såsom urticaria, pruritus, erytem, angioneurotisk ødem (herunder larynxødem), takykardi, nysen, kvalme, opkastning, svimmelhed, synkope, kraftig sveddannelse, forhøjet temperatur og eventuelt anafylaktoid-lignende symptomer (herunder svær hypotension). Der er indberettet krydsfølsomhed i gruppen af lokalanæstetika af amidtypen. Allergiske symptomer skal behandles symptomatisk.

Kondrolyse

Intraartikulære infusioner af lokalanæstetika, herunder EXPAREL liposomal, efter artroskopiske og andre kirurgiske indgreb er kontraindicerede (se pkt. 4.3). Der har været rapporter efter markedsføring om kondrolyse hos patienter, der fik sådanne infusioner.

Methæmoglobinæmi

Der er indberettet tilfælde af methæmoglobinæmi i forbindelse med anvendelse af lokalanæstetika. Selvom alle patienter har risiko for methæmoglobinæmi, har spædbørn under 6 måneder og patienter med glucose-6-phosphatdehydrogenase-mangel, kongenit eller idiopatisk methæmoglobinæmi, kompromitteret hjerte- eller lungefunktion eller samtidig eksponering for oxidationsmidler eller deres metabolitter (se pkt. 4.5) større risiko for at udvikle kliniske manifestationer af tilstanden. Nøje monitorering for symptomer og tegn på methæmoglobinæmi anbefales, hvis der skal bruges lokalanæstetika til disse patienter.

Tegn og symptomer på methæmoglobinæmi kan opstå straks eller nogle timer efter eksponering og er kendetegnet ved cyanotisk hud og abnorm farvning af blodet. Niveauerne af methæmoglobin kan fortsætte med at stige, og øjeblikkelig behandling er derfor påkrævet for at afværge mere alvorlige bivirkninger i centralnervesystemet og hjerte og kar, herunder krampeanfald, koma, arytmier og død. Bupivacain samt eventuelle andre oxiderende lægemidler skal seponeres. Afhængigt af symptomernes sværhedsgrad kan patienterne reagere på understøttende behandling (fx oxygenbehandling, hydrering). Mere alvorlige symptomer kan nødvendiggøre behandling med methylenblåt, udskiftningstransfusion eller hyperbarisk oxygen.

Advarsler og forsigtighedsregler, der er specifikke for EXPAREL liposomal

Forskellige formuleringer af bupivacain er ikke bioækvivalente, selvom dosen i milligram er den samme. Det er derfor ikke muligt at konvertere doseringen fra andre formuleringer af bupivacain til EXPAREL liposomal og omvendt. Der må ikke laves erstatninger med andre bupivacain-holdige produkter.

Der tilrådes til forsigtighed ved samtidig administration af EXPAREL liposomal og bupivacain-HCl, især ved administration i rigt vaskulariserede områder, hvor der forventes øget systemisk absorption. Blanding af EXPAREL med andre lokalanæstetika er ikke blevet undersøgt hos børn og anbefales ikke.

Anvendelse af EXPAREL liposomal efterfulgt af andre bupivacain-formuleringer er ikke blevet undersøgt i kliniske studier. På baggrund af den kliniske situation kan bupivacainhydrochlorid dog

administreres, hvis der tages højde for de relevante farmakokinetiske profiler og individuelle patienthensyn. Som det er tilfældet med alle lokalanæstetika, skal læger vurdere risikoen for systemisk lokalanæstetikum-toksicitet på baggrund af den samlede dosis i forhold til tidspunktet for administration.

EXPAREL liposomal er ikke blevet undersøgt til følgende anvendelser og anbefales derfor ikke til disse analgesityper eller administrationsveje:

- epiduralt
- intratekalt

EXPAREL liposomal anbefales ikke til nervus femoralis-blokade, hvis tidlig mobilisering og evne til at gå er en del af patientens restitutionsplan (se pkt. 4.7). Der kan opstå sensorisk og/eller motorisk tab efter anvendelse af EXPAREL liposomal. Dette er dog midlertidigt, og tabets grad og varighed varierer alt efter injektionssted og den administrerede dosis. Som det er observeret i kliniske studier, kan eventuelle midlertidige sensoriske og/eller motoriske tab vare op til 5 dage.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Natrium

Dette lægemiddel indeholder 21 mg natrium pr. 10 ml hætteglas og 42 mg natrium pr. 20 ml hætteglas, svarende til henholdsvis 1,1 % og 2,1 % af den af WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse på 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Anvendelse af EXPAREL liposomal sammen med andre lokalanæstetika

Ved tilføjelse af lokalanæstetika, der administreres inden for 96 timer efter administration af EXPAREL liposomal, skal der tages højde for den samlede dosis bupivacain.

EXPAREL liposomal skal anvendes med forsigtighed til patienter, som får andre lokalanæstetika eller aktive stoffer, der strukturelt er forbundet med lokalanæstetika af amidtypen, fx visse antiarytmika såsom lidocain og mexiletin, da de systemiske toksiske effekter er additive.

Andre bupivacain-produkter

Virkingen på de farmakokinetiske og/eller fysisk-kemiske egenskaber af EXPAREL liposomal, når det administreres samtidig med bupivacain-HCl, afhænger af koncentrationen. Derfor kan bupivacain-HCl administreres samtidigt i samme injektionssprøjte, så længe forholdet mellem dosen i milligram af bupivacain-HCl-opløsning og EXPAREL liposomal ikke overstiger 1:2. Den samlede mængde bupivacain-HCl og EXPAREL liposomal, der administreres samtidigt, må ikke overstige 400 mg ækvivalenter bupivacain-HCl hos voksne (se pkt. 4.4 og 6.6).

Lokalanæstetika uden bupivacain

EXPAREL liposomal bør kun iblandes bupivacain, da iblanding af enten lidocain, ropivacain eller mepivacain har vist sig at medføre øjeblikkelig frigivelse af bupivacain fra de multivesikulære liposomer i lægemiddeltilførselssystemet. Når EXPAREL liposomal iblandes lidocain, binder lidocain sig til liposomerne og medfører øjeblikkelig fortrængning og frigivelse af bupivacain. Denne fortrængning kan forhindres ved at sikre, at EXPAREL liposomal administreres mindst 20 minutter efter lidocain. Der findes ingen data, som underbygger administration af andre lokalanæstetika inden administration af EXPAREL liposomal.

Oxiderende lægemidler

Patienter, som får lokalanæstetika administreret, kan have øget risiko for at udvikle methæmoglobinæmi, hvis de samtidigt eksponeres for følgende oxiderende lægemidler:

- Nitrat/nitritter – nitroglycerin, nitroprussid, nitrogenoxid, dinitrogenoxid

- Lokalanæstetika – benzocain, lidocain, bupivacain, mepivacain, tetracain, prilocain, procain, articain, ropivacain
- Antineoplastiske lægemidler – cyclophosphamid, flutamid, rasburicase, isofamid, hydroxyurea
- Antibiotika – dapson, sulfonamider, nitrofurantoin, paraaminosalicylsyre
- Antimalariamidler – chloroquin, primaquin
- Antikonvulsiva – phenytoin, natriumvalproat, phenobarbital
- Andre lægemidler – acetaminophen, metoclopramid, sulfapræparater (fx sulfasalazin), quinin

Andre lægemidler

Hvis der påføres et topisk antiseptikum, for eksempel povidoniod, skal påføringsstedet tørre helt, inden EXPAREL liposomal administreres på stedet. EXPAREL liposomal må ikke komme i kontakt med antiseptika som povidoniod i en opløsning (se også pkt. 6.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af bupivacain til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). EXPAREL liposomal bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Bupivacain og dets metabolit, pipecoloxylidid, findes i human mælk i lave niveauer. Der foreligger ingen data for virkningen af lægemidlet på det ammede barn eller på produktionen af mælk. På grund af muligheden for alvorlige bivirkninger hos det ammede barn skal det besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med EXPAREL liposomal seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data vedrørende EXPAREL liposomal virkninger på fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Bupivacain kan i væsentlig grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal informeres i forvejen om, at liposomale dispersioner med bupivacain kan medføre midlertidigt tab af sensorisk eller motorisk funktion. Det potentielle sensoriske og/eller motoriske tab efter anvendelse af EXPAREL liposomal er midlertidigt og varierer i styrke og varighed afhængigt af injektionssted, administrationsvej (dvs. infiltrationsanæstesi eller nerveblokade) og den administrerede dosis, og som det er observeret i kliniske studier, kan det vare op til 5 dage.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger (≥ 5 %) forbundet med EXPAREL liposomal i kliniske studier var dysgeusi (6,0 %) og oral hypoæstesi (6,5 %).

De væsentligste alvorlige bivirkninger forbundet med EXPAREL liposomal var systemiske toksiske reaktioner. Systemiske toksiske reaktioner starter normalt kort tid efter administration af bupivacain, men kan i nogle tilfælde opstå senere. Alvorlig toksicitet i centralnervesystemet, der skyldes EXPAREL liposomal, kan medføre kramper ($< 0,001$ % fra data efter markedsføring). Alvorlig kardiotoxicitet, der skyldes EXPAREL liposomal, kan medføre alvorlig dysrytmi (0,7 % i kliniske studier), alvorlig hypotension (0,7 % i kliniske studier) og/eller hjertestop ($< 0,001$ % fra data efter markedsføring).

Bivirkningstabel – voksne

Bivirkninger, der blev forbundet med EXPAREL liposomal hos voksne i kliniske studier og er indberettet efter markedsføring, vises i tabel 1 nedenfor, inddelt i henhold til MedDRA's systemorganklasser og hyppighed. Hyppighed er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1 Bivirkningstabel – voksne

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Immunsystemet	Ikke kendt	Overfølsomhed
Psykiske forstyrrelser	Sjælden	Konfusion, angst
Nervesystemet	Almindelig	Dysgeusi
	Ikke almindelig	Motorisk dysfunktion, sensorisk tab, svimmelhed, somnolens, hypoæstesi, sviende fornemmelse, hovedpine
	Sjælden	Synkope, monoplegi, præsynkope, letargi
	Ikke kendt	Kramper, parese
Øjne	Sjælden	Synsnedsettelse, sløret syn
Øre og labyrint	Sjælden	Diplacusis
Hjerte	Ikke almindelig	Bradykardi, takykardi
	Sjælden	Atriefibrillering, takyarytmi, sinustakykardi
	Ikke kendt	Hjertestop
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig	Hypotension
	Sjælden	Hypertension, flushing
Luftveje, thorax og mediastinum	Sjælden	Apnø, hypoksi, atelektase, dyspnø, orofaryngeale smerter
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Opkastning, obstipation, oral hypoæstesi, kvalme
	Sjælden	Hæmatokesi, dysfagi, abdominal distension, abdominalt ubehag, smerter i øvre abdomen, diarré, hypersekretion af saliva, mundtørhed, dyspepsi, oral pruritus, oral paræstesi
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Urticaria, generaliseret pruritus, pruritus, hudirritation
	Sjælden	Medicinudslæt, hyperhidrose, erytem, udslæt, misfarvning af negle
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Nedsat mobilitet, muskelsvækkelse, muskelpasmer, muskeltræknings, artralgi
	Sjælden	Ledhævelse, lyskesmerter, ledstivhed, muskuloskeletale brystmerter, smerter i ekstremitet
Nyrer og urinveje	Ikke kendt	Urinretention
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ikke almindelig	Pyreksi
	Sjælden	Perifer hævelse, brystmerter uden relation til hjertet, kulderystelser, hedeture, smerter på injektionsstedet, smerter
	Ikke kendt	Manglende effekt
Undersøgelser	Ikke almindelig	Forhøjet niveau af blodkreatinin, forhøjet niveau af alaninaminotransferase, forhøjet niveau af aspartataminotransferase
	Sjælden	Forhøjet ST-segment på elektrokardiogram, forhøjet niveau af leverenzymmer, forhøjet niveau af hvide blodlegemer
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Ikke almindelig	Kontusion, ødem efter proceduren, fald
	Sjælden	Muskelskade, serom, sårkomplikation, erytem på incisionsstedet, procedurerelaterede smerter

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
	Ikke kendt	Systemisk lokalanæstetikum-toksicitet (LAST)

Bivirkningstabel – pædiatrisk population

Bivirkninger, der blev forbundet med EXPAREL liposomal hos børn i kliniske studier og er indberettet efter markedsføring, vises i tabel 2 nedenfor, inddelt i henhold til MedDRA's systemorganklasser og hyppighed. Hyppighed er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 2 Bivirkningstabel – børn

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Blod og lymfesystemet	Meget almindelig	Anæmi
Immunsystemet	Almindelig	Overfølsomhed
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Angst
Nervesystemet	Almindelig	Hypoæstesi, paræstesi, sviende fornemmelse, svimmelhed, dysgeusi og synkrope
	Ikke kendt	Somnolens
Øjne	Almindelig	Synsnedsættelse, sløret syn
Øre og labyrint	Almindelig	Hypoacusis
Hjerte	Meget almindelig	Takykardi
	Almindelig	Bradykardi
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig	Hypotension
	Almindelig	Hypertension
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Dyspnø, takypnø
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Opkastning, obstipation, kvalme
	Almindelig	Abdominale smerter, diarré, oral hypoæstesi, dyspepsi
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Pruritus
	Almindelig	Udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Muskeltrækninger
	Almindelig	Muskuloskeletale brystsmerter, smerter i ekstremitet, muskelsvækkelse, muskelspasmer
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Brystsmerter, pyreksi
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Almindelig	Forsinket opvågning efter anæstesi, serom, fald
	Ikke kendt	Systemisk lokalanæstetikum-toksicitet (LAST)

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Klinisk præsentation

Der har været sjældne rapporter om overdosering af EXPAREL liposomal alene eller i kombination med et andet lokalanæstetikum. Der kan opstå systemiske toksiske reaktioner, hvor fortrinsvis centralnervesystemet og det kardiovaskulære system er involveret, efter høje koncentrationer af lokalanæstetika i blodet. I cirka 30 % af rapporterne om overdosering var den forbundet med bivirkninger.

Tegn og symptomer på overdosering kan omfatte CNS-symptomer (perioral paræstesi, svimmelhed, dysartri, konfusion, bevidsthedssvækkelse, sensoriske forstyrrelser og synsforstyrrelser og sluttelig krampeanfald) samt kardiovaskulære virkninger (der går fra hypertension og takykardi til myokardiedepression, hypotension, bradykardi og asystole).

Behandling af overdosering af lokalanæstetika

Ved første tegn på overdosering af et lokalanæstetikum bør der gives oxygen.

Det første skridt i behandlingen af kramper samt hypoventilation eller apnø består af øjeblikkelig sikring af en åben luftvej samt assisteret eller kontrolleret ventilation med oxygen og et tilførselssystem, som kan give et øjeblikkeligt positivt luftvejstryk med en maske. Umiddelbart efter iværksættelse af disse ventilatoriske foranstaltninger skal kredsløbets tilstrækkelighed evalueres, mens man samtidig er opmærksom på, at lægemidler til behandling af kramper sommetider undertrykker kredsløbet, hvis de administreres intravenøst. Hvis kramperne varer ved på trods af adækvat respiratorisk støtte, og hvis kredsløbets status tillader det, kan små øgninger af et barbiturat med ultrakort virkningstid (for eksempel thiopental eller thiamylal) eller et benzodiazepin (for eksempel diazepam) administreres intravenøst. Understøttende behandling af kredsløbsdepression kan nødvendiggøre administration af intravenøse væsker og eventuelt en vasopressor, alt efter den kliniske situation (for eksempel ephedrin til at øge myokardiets kontraktionskraft).

Både kramper og kardiovaskulær depression kan medføre hypoksi, acidose, bradykardi, dysrytmier og hjertestop, hvis det ikke behandles øjeblikkeligt. I tilfælde af hjertestop skal standardforanstaltninger til hjerte-lunge-redning iværksættes.

Endotrakeal intubation med anvendelse af lægemidler kan være nødvendig efter den indledende administration af oxygen via maske, hvis det er vanskeligt at opretholde en åben luftvej, eller hvis langvarig ventilationsstøtte (assisteret eller kontrolleret) er indiceret.

Lipidemulsion har været anvendt til behandling af nogle tilfælde af overdosering efter markedsføring.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anæstetika, amider, ATC-kode: N01BB01

Virkningsmekanisme

Bupivacain er kemisk og farmakologisk forbundet med lokalanæstetika af amidtypen. Det er homologt med mepivacain og er kemisk forbundet med lidocain.

Lokalanæstetika blokerer for udviklingen og ledningen af nerveimpulser, antagelig ved at forhøje tærsklen for elektrisk stimulering i nerven; ved at bremse nerveimpulsens forplantning og ved at mindske aktionspotentiallets stigningshastighed.

Farmakodynamisk virkning

Den systemiske absorption af lokalanæstetika giver virkninger på det kardiovaskulære system og centralnervesystemet. Ved de koncentrationer i blodet, der opnås med normale terapeutiske doser og normal administrationsvej, er ændringerne i hjertets ledningsevne, excitabilitet, refraktæritet, kontraktilitet og perifere vaskulære modstand minimale. Toksiske koncentrationer af lokalanæstetika i blodet undertrykker imidlertid hjertets ledningsevne og excitabilitet, hvilket kan føre til atrioventrikulært blok, ventrikulære arytmier og hjertestop, som kan have letal udgang. Desuden undertrykker toksiske koncentrationer af lokalanæstetika i blodet myokardiets kontraktilitet og forårsager perifer vasodilation, der fører til reduceret slagvolumen og arterielt blodtryk.

De plasmaniveauer af bupivacain, som er forbundet med toksicitet, kan variere. Selvom koncentrationer på 2.000 til 4.000 ng/ml har vist sig at fremkalde tidlige subjektive CNS-symptomer på toksicitet af bupivacain, er der rapporteret om toksicitetssymptomer ved niveauer helt ned til 800 ng/ml.

Klinisk virkning og sikkerhed

Kliniske studier, der bekræfter effekten

Effekten af EXPAREL liposomal er blevet undersøgt i fire dobbeltblindede kontrollerede studier med 703 patienter med moderate til svære akutte smerter (en smerteintensitet på ≥ 4 på en skala fra 0-10). De akutte smerter blev vurderet i 24 timer efter knystfjernelse, 48 timer efter total skulderartroplastik/rotator cuff-operation, og 72 timer efter hæmoridektomi og total knæartroplastik. Ud af de 703 patienter fik 352 behandling med EXPAREL liposomal, og 351 fik placebo. Patienternes køn passede til indgrebstypen (forholdet mænd/kvinder var 329/374), gennemsnitsalderen var 53,4 år (inden for intervallet 18-88 år [23,2 % (n = 163) var ≥ 65 år, og 6,3 % (n = 44) var ≥ 75 år (dvs. ældre)]), BMI var 27,9 kg/m² (inden for intervallet 18,7-43,9), racen var fortrinsvis hvid (82,9 %). Det primære endepunkt for alle pivotale studier var areal under kurven (AUC) for smerteintensitetsscore. Smertelindrende nødmedicin var til rådighed i alle studier og blev tilpasset indgrebstype og klinisk praksis på tidspunktet for studiet.

Tabel 3 Opsummering af resultaterne for væsentligste smerterelaterede endepunkter i Fase 3-studier

Studie/indgrebstype	EXPAREL liposomal-dosis (n)/kontrol (n)	Primært endepunkt	Behandlingsforskel (95 % CI)	P-værdi ^a
Opsummering af resultaterne for væsentligste smerterelaterede endepunkter i studier af lokalanalgesi				
Infiltrationsanæstesi/hæmoridektomi	266 mg (94)/placebo (93)	AUC NRS-R ₀₋₇₂	-61 (-90, -31)	<0,0001
Infiltrationsanæstesi/knystfjernelse	106 mg (97)/placebo (96)	AUC NRS-R ₀₋₂₄	-22 (-35, -10)	0,0005
Opsummering af resultaterne for væsentligste smerterelaterede endepunkter i studier af regional analgesi				
Nervus femoralis-blokade/TKA ^b	266 mg (92)/placebo (91)	AUC NRS-R ₀₋₇₂	-96,5 (-144, -49)	<0,0001
Plexus brachialis-blokade/TSA/RCR	133 mg (69)/placebo (71)	AUC VAS ₀₋₄₈	-118 (-151, -84)	<0,0001

^a: Non-inferioritets-p-værdi; b: TKA-studiet var et kombineret Fase 2 (del 1)- og Fase 3 (del 2)-studie. Kun resultaterne fra Fase 3 vises her. AUC: areal under kurven; NRS-R: numerisk rangskala i hvile; TKA: total knæartroplastik; VAS: visuel analog skala; TSA: total skulderartroplastik; RCR: rotator cuff-operation; (n): antal deltagere.

Tabel 4 Opsummering af resultaterne for væsentligste opioid-relaterede endepunkter i Fase 3-studier

Blokatetype/indgrebstype	EXPAREL liposomal-dosis/kontrol	Brug af opioid som nødmedicin	Opioid-frie deltagere
Opsummering af resultaterne for væsentligste opioid-relaterede endepunkter i studier af lokalanalgesi			
Infiltrationsanæstesi/hæmoridektomi	266 mg/placebo	geometrisk LS-gennemsnit: 9,9 vs. 18,2 MME (45 % fald i geometrisk LS-gennemsnitsratio gennem 72 timer; p=0,0006)	Opioid-frie gennem 72 timer: (26/94 i EXPAREL liposomal-arm vs. (9/93) i

Blokadetype/indgrebstype	EXPAREL liposomal-dosis/kontrol	Brug af opioid som nødmedicin	Opioid-frie deltagere
			placeboarm (p=0,0007)
Infiltrationsanæstesi/knystfjernelse	106 mg/placebo	LS-gennemsnit vs. 4.7 tabletter (19 % fald i gennemsnitligt antal Percocet-tabletter [5 mg oxycodon/325 mg paracetamol] brugt gennem 24 timer; p=0,0077)	Opioid-frie gennem 24 timer: (7/97 i EXPAREL liposomal-arm vs. (1/96) i placeboarm (p=0,040)
Opsummering af resultaterne for væsentligste opioid-relaterede endepunkter i studier af regional analgesi			
Nervus femoralis-blokade ^a /TKA	266 mg/placebo	Geometrisk LS-gennemsnit: 93,2 vs. 122,1 MME (26 % fald i geometrisk LS-gennemsnitsratio gennem 72 timer; p=0,0016)	Ingen af deltagerne i nogen af grupperne var opioid-frie efter 72 timer
Plexus brachialis-blokade/TSA/RCR	133 mg/placebo	LS-gennemsnit: 25,0 vs. 109,7 MME (77 % fald i geometrisk LS-gennemsnitsratio gennem 48 timer; p=0,0001)	Opioid-frie gennem 48 timer: (9/69 i EXPAREL liposomal-arm vs. (1/71) i placeboarm (p=0,008)

^a: TKA-studiet var et kombineret Fase 2 (del 1)- og Fase 3 (del 2)-studie.

TKA: total knæartroplastik; TSA: total skulderartroplastik; RCR: rotator cuff-operation; MME = momentmetoden; LS = least square (mindste kvadrat).

Ud af de 1.645 patienter i de kliniske studier, som fik infiltrationsanæstesi og perifer nerveblokade med EXPAREL liposomal, var 469 patienter 65 år eller derover, og 122 patienter var 75 år eller derover.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med EXPAREL liposomal i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved postkirurgisk analgesi (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

EXPARELs sikkerhed og farmakokinetik ved anvendelse som infiltrationsanæstesi hos pædiatriske patienter i alderen 6 år og derover underbygges af data fra studie 319, et åbent Fase 3-multicenterstudie med undersøgelse af EXPAREL, der blev administreret som infiltration til pædiatriske patienter fra alderen 12 år til under 17 år, der fik foretaget rygradskirurgi (gruppe 1, n = 61), og til pædiatriske patienter fra alderen 6 år til under 12 år, som fik foretaget rygradskirurgi eller hjertekirurgi (gruppe 2, n = 34). I gruppe 1 blev patienterne randomiserede i forholdet 1:1 til at få en enkeltdosis af enten EXPAREL 4 mg/kg (maksimum 266 mg) eller bupivacain-HCl 2 mg/kg (maksimum 175 mg). I gruppe 2 fik alle patienter en enkeltdosis af EXPAREL 4 mg/kg (maksimum 266 mg). Studiets primære formål var at undersøge EXPARELs farmakokinetik hos børn fra 6 år og opefter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

EXPAREL liposomal er bupivacain indkapslet i lægemiddeltilførselssystemet med multivesikulære liposomer. Efter administration frigives bupivacain langsomt fra liposomerne gennem længere tid.

Absorption

Administration af EXPAREL liposomal medfører påviselige systemiske plasmaniveauer af bupivacain gennem 96 timer efter lokal infiltration og gennem 120 timer efter nerveblokade. Generelt er der ved perifere nerveblokader set systemiske plasmaniveauer af bupivacain i længere tid sammenlignet med lokal infiltration. Der er ingen sammenhæng mellem de systemiske plasmaniveauer af bupivacain efter administration af EXPAREL liposomal og lokal virkning. Hastigheden for systemisk absorption af bupivacain afhænger af den samlede administrerede dosis lægemiddel, administrationsvejen og administrationsstedets vaskularitet.

Tabel 5 og tabel 6 viser deskriptiv statistik over de farmakokinetiske parametre for repræsentative doser EXPAREL liposomal ved henholdsvis infiltrationsanæstesi og perifer nerveblokade hos voksne.

Tabel 5 Opsummering af bupivacains farmakokinetiske parametre efter administration af enkelt-doser EXPAREL liposomal via infiltrationsanæstesi hos voksne

Parametre	Administration på operationsstedet	
	Knystfjernelse 106 mg (8 ml)	Hæmoridektomi 266 mg (20 ml)
	(N = 26)	(N = 25)
C_{max} (ng/ml)	166 (92,7)	867 (353)
T_{max} (t.)	2 (0,5-24)	0,5 (0,25-36)
$AUC_{(0-t)}$ (t. • ng/ml)	5864 (2038)	16.867 (7868)
$AUC_{(inf)}$ (t. • ng/ml)	7105 (2283)	18.289 (7569)
$t_{1/2}$ (t)	34 (17)	24 (39)

AUC_{0-t} = areal under plasmakonzentration/tid-kurven fra tidspunktet 0 indtil tidspunktet for sidste kvantificerbare koncentration; AUC_{inf} = areal under plasmakonzentration/tid-kurven fra tidspunktet 0 ekstrapoleret til uendelighed; C_{max} = maksimal plasmakonzentration; T_{max} = tid før C_{max} er nået; $t_{1/2}$ = tilsyneladende terminal halveringstid.

Tabel 6 Opsummering af bupivacains farmakokinetiske parametre efter administration af enkelt-doser EXPAREL liposomal via perifer nerveblokade hos voksne

Parametre	Perifer nerveblokade (operation)			
	Nervus femoralis-blokade (total knæartroplastik)		Plexus brachialis-blokade (total skulderartroplastik)	
	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} (t.)	72	72	48	49
$AUC_{(0-t)}$ (t. • ng/ml)	11.878 (7.870)	22.099 (11.137)	11426,28 (7855)	28669,07 (13205)
$AUC_{(inf)}$ (t. • ng/ml)	18.452 (12.092)	34.491 (5.297)	12654,57 (8031)	28774,03 (13275)
$t_{1/2}$ (t.)	29,0 (24)	18,2 (6)	11 (4)	15 (6)

AUC_{0-t} = areal under plasmakonzentration/tid-kurven fra tidspunktet 0 indtil tidspunktet for sidste kvantificerbare koncentration; AUC_{inf} = areal under plasmakonzentration/tid-kurven fra tidspunktet 0 ekstrapoleret til uendelighed; C_{max} = maksimal plasmakonzentration; T_{max} = tid før C_{max} er nået; $t_{1/2}$ = tilsyneladende terminal halveringstid.

Fordeling

Med EXPAREL liposomal frigives bupivacain fra den liposomale matrix ved en kompleks mekanisme, der indebærer omstrukturering af barrieredannende lipidmembraner og efterfølgende

diffusion af lægemidlet gennem længere tid. Efter at bupivacain er blevet frigivet fra EXPAREL liposomal og absorberet systemisk, forventes fordelingen af bupivacain at være den samme som for en hvilken som helst bupivacain-HCl-opløsningsformulering.

Bupivacain fordeles i en vis udstrækning til alle kropsvæv, og de største koncentrationer findes i meget perfunderede organer såsom lever, lunger, hjerte og hjerne. Diffusionens hastighed og grad styres af graden af plasmaproteinbinding, graden af ionisering og graden af lipidopløselighed. Bupivacain har en høj proteinbindingskapacitet (95 %), fortrinsvis til α 1-syre-glycoprotein og desuden albumin i højere koncentrationer. Bupivacains plasmaproteinbinding er koncentrationsafhængig. Der er indberettet en ekstraktionsgrad i leveren på 0,37 for bupivacain i litteraturen efter i.v.-administration. Der er indberettet et fordelingsvolumen ved steady state på 73 l for bupivacain.

Metabolisme

Lokalanæstetika af amidtypen, såsom bupivacain, metaboliseres fortrinsvis i leveren gennem konjugering med glucuronsyre. Bupivacain metaboliseres i omfattende grad, hvilket ses af den minimale mængde modersubstans i urinen. Pipecolylxylydin (PPX) er bupivacains vigtigste metabolit; cirka 5 % af bupivacain omdannes til PPX. Det primære leverenzym i dannelsen af PPX har med anvendelse af levermikrosomer vist sig at være CYP3A4, omend CYP2C19 og CYP2D6 kan spille en mindre rolle. Hydroxylering af den aromatiske ring er også en vigtig metabolismevej, hvilket giver mindre metabolitter. Det antages, at lipidkomponenter af liposomet gennemgår tilsvarende metabolismeveje som de naturlige forekommende lipider.

Elimination

Nyrerne er det vigtigste udskillelsesorgan for de fleste lokalanæstetika og deres metabolitter. Kun 6 % af bupivacain udskilles uændret i urinen. Lokalanæstetikas forskellige farmakokinetiske parametre kan blive ændret markant ved forekomst af nyresygdom, faktorer, der påvirker urinens pH, og nyrernes blodgennemstrømning. På baggrund af denne viden bør læger udvise forsigtighed ved administration af et hvilken som helst lokalanæstetikum, herunder også EXPAREL liposomal, til patienter med nyresygdom. Fra populationsfarmakokinetiske modeller, der er baseret på kliniske studier med EXPAREL liposomal, er den tilsyneladende clearance inden for et interval fra 22,9 l/t. for sårinfiltration til 10,6 l/t. for regional analgesi, og på grund af flip-flop-kinetikken afspejler det absorptionsraten.

Specielle populationer

Pædiatrisk population

Bupivacains farmakokinetiske profiler efter administration af EXPAREL som enkelt-dosis-infiltrationsanæstesi var ens hos pædiatriske og voksne patienter i modsvarende kirurgiske indgreb. En opsummering af bupivacains farmakokinetiske profiler efter EXPARELs administration som infiltrationsanæstesi ved rygradsindgreb eller kardiotorakiske indgreb hos pædiatriske patienter i alderen 6 år og derover vises i tabel 7.

Tabel 7 Opsummering af bupivacains farmakokinetiske parametre med EXPAREL og bupivacain-HCl

Studienr	Population	Studiemedicin (dosis)	Globalt C _{max} (ng/ml)	Globalt T _{max} (h)	AUC _(0-t) (ng*t/ml)	AUC _(0-inf) (ng*t/ml)
			Gennemsnit (SD)	Median (min, maks)	Gennemsnit (SD)	Gennemsnit (SD)
Rygradsindgreb						
319	Gruppe 1: 12 til <17 år (N = 16)	EXPAREL 4 mg/kg	357 (121)	1,1 (0,3, 26,1)	9 043 (3 763)	14 246 (9 119)
	Gruppe 1: 12 til <17 år (N = 15)	Bupivacain 2 mg/kg	564 (321)	0,9 (0,3, 2,5)	5 233 (2 538)	5 709 (3 282)
	Gruppe 2: 6 til <12 år (N = 2)	EXPAREL 4 mg/kg	320 (165)	7,4 (2,4, 12,3)	10 250 (5 957)	11 570 (7 307)
Kardiotorakiske indgreb						
319	Gruppe 2: 6 til <12 år (N = 21)	EXPAREL 4 mg/kg	447 (243)	22,7 (0,2, 54,5)	16 776 (7 936)	26 164 (28 038)

Ældre

I populationsfarmakokinetiske modeller baseret på kliniske studier af nerveblokade og sårinfiltration blev der observeret et fald på cirka 29 % i clearance hos ældre patienter. Dette blev ikke anset for at være klinisk relevant.

Nedsat leverfunktion

Lokalanæstetikas forskellige farmakokinetiske parametre kan ændres betydeligt ved samtidig leversygdom. Et studie med administration af EXPAREL liposomal til patienter med mild til moderat leversygdom viste, at der ikke er behov for justering af dosis til disse patienter. På grund af den aktuelle viden om lokalanæstetika af amidtypen, såsom bupivacain, bør læger imidlertid tage hensyn til, at patienter med leversygdom, især svær leversygdom, kan have større risiko for at opleve de potentielle toksiciteter ved lokalanæstetika af amidtypen.

Nedsat nyrefunktion

En populationsfarmakokinetisk analyse af kliniske studiedata om EXPAREL liposomal ved anvendelse til nerveblokade viste ingen indvirkning af let eller moderat nedsat nyrefunktion. EXPAREL liposomal er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Populationsfarmakokinetik

Baseret på den populationsfarmakokinetiske analyse af perifer nerveblokade havde alder, køn, legemsvægt og race ingen klinisk relevant virkning på farmakokinetikken for EXPAREL liposomal.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er ikke udført langsigtede dyreforsøg til vurdering af bupivacains karcinogene potentiale. Bupivacains mutagene potentiale er ikke fastlagt.

Bupivacain krydser placenta. Bupivacain forårsagede udviklingstoksicitet, da det blev administreret subkutant til drægtige rotter og kaniner i klinisk relevante doser. Der blev observeret en stigning i dødsfald for kanin-embryoer/fostre og reduceret overlevelse hos rotters afkom. Bupivacains virkning på fertiliteten er ikke fastlagt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Dierucoylphosphatidylcholin (DEPC)
Dipalmitoylphosphatidylglycerol (DPPG)

Cholesterol til parenteral anvendelse
Tricaprylin
Natriumchlorid
Phosphorsyre
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligneligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

EXPAREL liposomal må ikke fortyndes med vand eller andre hypotoniske midler, da det vil medføre forstyrrelse af de liposomale partikler.

Topiske antiseptika, såsom povidoniod, udviste kraftig interaktion med EXPAREL liposomal, da opløsningerne blev blandet. Det skyldes den overfladeaktive beskaffenhed af antiseptika, der interagerer med lipider. Hvis topiske antiseptika påføres hudoverfladen og tørrer helt inden lokal administration af EXPAREL liposomal, forventes der imidlertid ingen interaktioner i normal klinisk praksis.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede hætteglas: 2 år.

Efter anbrud

Den kemiske og fysiske stabilitet efter åbning af EXPAREL liposomal, der er trukket op af hætteglassene og overført til polypropylensprøjter, er påvist for 48 timer, når det opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C), eller 6 timer, når det opbevares ved stuetemperatur (under 25 °C). Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis produktet ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser efter åbning og inden brug på brugerens ansvar og bør ikke overstige 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre åbning er sket under kontrollerede og validerede, aseptiske forhold.

Efter fortynding

Den kemiske og fysiske stabilitet efter åbning af EXPAREL liposomal, når det er blandet op med andre formuleringer af bupivacain, er påvist for 24 timer ved stuetemperatur (under 25 °C). Den kemiske og fysiske stabilitet efter åbning, når det er blandet op med saltvand 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid eller Ringer-lactat, er påvist for 4 timer ved opbevaring i køleskab (2 °C til 8 °C) og ved stuetemperatur (under 25 °C). Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks, medmindre fortyndingsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Hvis produktet ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser efter åbning på brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Uåbnede hætteglas: Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C). Må ikke nedfryses.

Uåbnede hætteglas med EXPAREL liposomal kan også opbevares ved stuetemperatur (under 25 °C) i op til 30 dage. Hætteglassene må ikke sættes i køleskab igen.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

10 ml eller 20 ml engangshætteglas (type 1-glas) med en ethylentetrafluorethylen-beklædt grå butylgummiprop og en forsegling, der vippes/rives af, af aluminium/polypropylen.

Fås i pakninger med 4 eller 10 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Hætteglassene med EXPAREL liposomal er kun beregnet til engangsbrug.

Hætteglassene med EXPAREL liposomal skal kontrolleres visuelt inden administration. De skal vendes forsigtigt op og ned flere gange for at resuspendere partiklerne i dispersionen umiddelbart inden optræk fra hætteglasset.

EXPAREL liposomal skal administreres med en kanyle med en indvendig diameter på mindst 25 gauge for at bevare de liposomale bupivacain-partiklers struktur.

EXPAREL liposomal kan administreres i dispersionen, der er klar til brug, eller fortyndes til en koncentration på op til 0,89 mg/ml (dvs. en fortynding på 1:14 efter volumen) med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid eller Ringer-lactat.

Medianinfiltrationsvolumen ved rygradsindgreb i studie 319 (31 cm x 2 sider x 3 lag/1,5 ml infiltrat pr. cm) var 124 ml. Medianinfiltrationsvolumen ved hjerteindgreb i studie 319 (13 cm x 2 sider x 3 lag/1,5 ml infiltrat pr. cm) var 52 ml.

Bupivacainhydrochlorid (formuleringer med øjeblikkelig frigivelse) kan administreres samtidigt i samme injektionssprøjte, så længe forholdet mellem dosen i milligram af bupivacain-HCl-opløsning og EXPAREL liposomal ikke overstiger 1:2. Den samlede mængde bupivacain-HCl og EXPAREL liposomal, der administreres samtidigt, må ikke overstige 400 mg ækvivalenter bupivacain-HCl hos voksne. Mængden af bupivacain i EXPAREL liposomal udtrykkes som den frie base af bupivacain, og når den samlede dosis bupivacain til samtidig administration skal beregnes, skal mængden af bupivacain fra EXPAREL liposomal derfor konverteres til ækvivalenten af bupivacain-HCl ved at multiplicere dosen af EXPAREL liposomal med faktoren 1,128.

Ved tilberedelse af en blanding af EXPAREL liposomal og bupivacain eller saltvand eller begge dele er det ligemeget, hvilken rækkefølge komponenterne blandes i.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. november 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml depotinjektionsvæske, liposomal dispersion
bupivacain

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas med 10 ml depotinjektionsvæske, dispersion, indeholder 133 mg bupivacain.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: dipalmitoylphosphatidylglycerol (DPPG), dieryucoylphosphatidylcholin (DEPC), kolesterol til parenteral anvendelse, tricarylin, natriumchlorid, phosphorsyre og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjektionsvæske, dispersion
4 x 10 ml hætteglas
10 x 10 ml hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Engangshætteglas
Til infiltration/perineural anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Læs indlægssedlen for at få information om holdbarhed efter anbrud og andre opbevaringsbetingelser.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ubrugte portioner skal kasseres.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml depotinjektionsvæske, liposomal dispersion
bupivacain

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas med 20 ml depotinjektionsvæske, dispersion, indeholder 266 mg bupivacain.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: dipalmitoylphosphatidylglycerol (DPPG), dieryucoylphosphatidylcholin (DEPC), kolesterol til parenteral anvendelse, tricaprylin, natriumchlorid, phosphorsyre og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjektionsvæske, dispersion
4 x 20 ml hætteglas
10 x 20 ml hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Engangshætteglas
Til infiltration/perineural anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Læs indlægssedlen for at få information om holdbarhed efter anbrud og andre opbevaringsbetingelser.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml depotinjektionsvæske, liposomal dispersion
bupivacain
Til infiltration/perineural anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

133 mg/10 ml

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml depotinjektionsvæske, liposomal dispersion
bupivacain
Til infiltration/perineural anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

266 mg/20 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml depotinjektionsvæske, liposomal dispersion
EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml depotinjektionsvæske, liposomal dispersion
bupivacain

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få EXPAREL liposomal
3. Sådan vil du få EXPAREL liposomal
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

EXPAREL liposomal er et lokalbedøvelsesmiddel, som indeholder det aktive stof bupivacain.

EXPAREL liposomal bruges til voksne patienter til lindring af smerter i en bestemt del af kroppen efter en operation (for eksempel operation af knæ- eller skulderled).

EXPAREL liposomal bruges også til voksne og børn fra alderen 6 år og derover til lindring af smerter i små til mellemstore sår efter en operation.

2. Det skal du vide, før du begynder at få EXPAREL liposomal

Du må **IKKE** få dette lægemiddel:

- hvis du er allergisk over for bupivacain (eller andre tilsvarende lokalbedøvelsesmidler) eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i denne indlægsseddels afsnit 6).
- hvis du er gravid og skal have et lokalbedøvelsesmiddel sprøjtet ind øverst i skeden gennem livmoderhalsen. Hvis bupivacain bruges til dette formål, kan det skade det ufødte barn alvorligt.
- ind i et blodkar eller dine led.

Advarsler og forsigtighedsregler

EXPAREL liposomal må ikke bruges ved store underlivsoperationer, operationer af blodkar eller brystoperationer.

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får EXPAREL liposomal:

- hvis du har problemer med hjertet.
- hvis du har lever- eller nyreproblemer.

Anvendelse af EXPAREL liposomal kan medføre midlertidigt tab af følesans eller bevægelseevne. Du vil muligvis mærke en forskel i din evne til at føle eller bevæge dig normalt i op til 5 dage, efter at du har fået dette lægemiddel.

Følgende tilstande er nogle gange blevet indberettet efter anvendelse af andre lokalbedøvelsesmidler:

- Allergiske reaktioner

Der kan i sjældne tilfælde opstå allergiske reaktioner efter brug af et hvilket som helst lokalbedøvelsesmiddel. De symptomer på allergiske reaktioner, man skal holde øje med, omfatter: nældefeber eller hududslæt, hævelse omkring øjnene, i ansigtet, på læberne eller i munden eller halsen, stakåndethed eller vejrtrækningsproblemer, svimmelhed eller besvimelse, eller feber. **Fortæl det straks til lægen**, hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, efter at du har fået EXPAREL liposomal, da disse reaktioner i sjældne tilfælde kan blive livstruende (se også denne indlægsseddels afsnit 4).

- Neurologiske tilstande

Sommetider kan der også opstå toksicitet i centralnervesystemet. De tidlige tegn på dette kan være: rastløshed, angst, talebesvær, uklarhed, kvalme eller opkastning, følelsesløshed og prikken på mund og læber, metalagtig smag, ringen for ørerne (tinnitus), svimmelhed, sløret syn, skælven eller muskeltrækninger, depression, dødsighed. **Fortæl det straks til lægen**, hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, efter at du har fået EXPAREL liposomal. Nogle mere alvorlige bivirkninger, der opstår, hvis man har fået for meget bupivacain, omfatter krampeanfald, bevidsthedstab og hjerteanfald (se også denne indlægsseddels afsnit 4).

- Tilstande i hjerte-kar-systemet

Der kan også sommetider opstå tilstande i hjerte-kar-systemet efter anvendelse af lokalbedøvelsesmidler. De tegn, man skal holde øje med, omfatter: unormal/uregelmæssig hjerterytme, lavt blodtryk, besvimelse, svimmelhed eller uklarhed, udmattelse (træthed), stakåndethed eller brystmerter. Sommetider kan der også forekomme hjerteanfald. **Fortæl det straks til lægen**, hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, efter at du har fået EXPAREL liposomal (se også denne indlægsseddels afsnit 4).

- Methæmoglobinæmi

Methæmoglobinæmi er en blodsygdom, der påvirker de røde blodlegemer. Denne tilstand kan opstå straks eller få timer efter anvendelse af et lokalbedøvelsesmiddel. De tegn og symptomer, man skal holde øje med, omfatter: bleg eller grålig/blålig hud, stakåndethed, en følelse af uklarhed eller af, at man skal besvime, forvirring, hjertebanken eller brystmerter. **Fortæl det straks til lægen**, hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, efter at du har fået EXPAREL liposomal. Sommetider kan methæmoglobinæmi medføre mere alvorlige symptomer såsom uregelmæssig hjerterytme, kramper, koma og endda død (se også denne indlægsseddels afsnit 4).

- Kondrolyse

Der er observeret kondrolyse (nedbrydning af brusk i knogleled) hos patienter, der fik intraartikulær infusion af lokalbedøvelsesmidler. Exparel liposomal må ikke anvendes til intraartikulær infusion.

Børn og unge

EXPAREL liposomal er ikke beregnet til anvendelse til børn under 6 år til at reducere postoperative smerter på grund af små til mellemstore operationssår. Lægemidlet er ikke undersøgt til denne aldersgruppe. EXPAREL liposomal er ikke beregnet til anvendelse til børn og unge under 18 år til at reducere postoperative smerter i bestemte dele af kroppen (så som indgreb i knæ eller skulderled). Lægemidlet er ikke undersøgt til denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med EXPAREL liposomal

Fortæl lægen, hvis du tager anden medicin eller for nylig har taget anden medicin.

Det kan være skadeligt at blande visse lægemidler. Fortæl det især til lægen, hvis du bruger et eller flere af følgende:

- Nitrater/nitritter - nitroglycerin, nitroprussid, nitrogenoxid, dinitrogenoxid;
- Lokalbedøvelsesmidler - benzocain, lidocain, bupivacain, mepivacain, tetracain, prilocain, procain, articain, ropivacain;
- Antiarytmika - lægemidler, der bruges til behandling af uregelmæssig hjerterytme (arytmi), for eksempel lidocain og mexiletin;
- Kræftmedicin - cyclophosphamid, flutamid, rasburicase, isofamid, hydroxyurea;
- Antibiotika - dapson, sulfonamider, nitrofurantoin, paraaminosalicylsyre;
- Antimalariamidler - chloroquin, primaquin, quinin;
- Krampestillende midler - phenytoin, natriumvalproat, phenobarbital;
- Anden medicin - acetaminophen (paracetamol), metoclopramid (til maveproblemer og mod kvalme), sulfasalazin (til betændelsestilstande), povidoniod (topisk antiseptisk middel).

Spørg din læge, hvis der er noget vedrørende disse lægemidler, du er i tvivl om.

Graviditet og amning

EXPAREL liposomal anbefales **IKKE** til gravide kvinder og kvinder i den fertile alder, der ikke bruger prævention. Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller sygeplejersken til råds, før du får dette lægemiddel.

EXPAREL liposomal kommer ind i modermælken i meget lave niveauer og kan forårsage alvorlige bivirkninger hos barnet. Spørg din læge til råds, inden du ammer dit barn. Han/hun vil beslutte, om du skal holde op med at amme dit barn, eller du ikke skal have dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

EXPAREL liposomal kan påvirke din evne til at føle eller bevæge dig normalt i op til 5 dage, efter at du har fået det. Lad være med at føre motorkøretøj eller bruge værktøj eller maskiner, hvis du får en eller flere af disse bivirkninger.

EXPAREL liposomal indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 21 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. 10 ml hætteglas og 42 mg natrium pr. 20 ml hætteglas. Dette svarer til henholdsvis 1,1 % og 2,1 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan vil du få EXPAREL liposomal

Du vil få EXPAREL liposomal af lægen under din operation.

Den anbefalede dosis, du får, vil blive fastlagt af lægen. Dosen afhænger af den type smertelindring, du har brug for, og den del af kroppen, som lægemidlet skal sprøjtes ind i. Den afhænger også af operationsstedets størrelse og din fysik.

Du vil få EXPAREL liposomal som en indsprøjtning. Lægen vil sprøjte EXPAREL liposomal ind på et af følgende steder:

- operationsstedet
- tæt på de nerver, som forsyner det sted på kroppen, hvor der er blevet opereret.

Hvis du har fået for meget EXPAREL liposomal

EXPAREL liposomal er beregnet til at blive brugt af rutinerede læger, der vil kontrollere dit blodtryk, din hjertefrekvens, din vejrtrækning og din bevidsthedsstatus og se efter tegn, der kan tyde på, at du har fået for meget bupivacain efter at have fået EXPAREL liposomal.

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker en eller flere af nedenstående bivirkninger, efter at du har fået EXPAREL liposomal (se også denne indlægsseddels afsnit 4). Det kan være tegn på, at du har fået for meget bupivacain.

- krampeanfald
- bevidsthedstab
- rastløshed eller angst
- talebesvær
- svimmelhed eller uklarhed
- kvalme eller opkastning
- følelsesløshed og prikken i munden og på læberne
- ændringer i syn, hørelse eller smag
- skælven eller muskeltrækninger
- døsigthed, forvirring eller manglende årvågenhed
- forhøjet eller nedsat blodtryk
- forhøjet eller nedsat hjertefrekvens.

Hvis du har glemt at tage en dosis EXPAREL liposomal

Det er usandsynligt, at du vil glemme en dosis. Lægen vil kun give dig EXPAREL liposomal én gang (under din operation).

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det straks til lægen, hvis du får en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger, som er indberettet efter anvendelse af andre lokalbedøvelsesmidler (se pkt. 2):

- unormal/uregelmæssig hjerterytme, lavt blodtryk, besvimelse, svimmelhed eller uklarhed, udmattelse, stakåndethed, bryst smerter, hjertestop (symptomer på en reaktion i hjerte-kar-systemet).
- rastløshed, angst, talebesvær, uklarhed, kvalme eller opkastning, følelsesløshed og prikken i munden og på læberne, metalsmag, ringen for ørerne (tinnitus), svimmelhed, sløret syn, skælven eller muskeltrækninger, nedtrykthed, døsigthed, krampeanfald (symptomer på en reaktion i centralnervesystemet).
- nældefeber eller hududslæt, hævelse omkring øjnene, i ansigtet, på læberne eller i munden eller halsen, stakåndethed eller vejrtrækningsproblemer, hurtig hjerterytme, kvalme, opkastning, svimmelhed eller besvimelse, eller feber (symptomer på en allergisk reaktion).

- bleg eller grålig/blålig hud, stakåndethed, en følelse af uklarehed eller besvimelse, forvirring, hjertebanken, bryst smerter, uregelmæssig hjerterytme, kramper eller koma (symptomer på methæmoglobinæmi).

Andre bivirkninger kan omfatte:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- forvrænget smagssans
- forstoppelse
- kvalme eller opkastning
- tab af følesans i munden.

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- hedeure
- almindelige blå mærker eller fald
- unormale resultater af blodprøver
- ledsmerter
- nedsat mobilitet eller ufrivillige/ukontrollerede kropsbevægelser
- skader, smerter, spasmer, trækninger eller svækkelse i musklerne
- svie
- hovedpine
- tab af følesans
- kløende hud eller hudirritation.

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer):

- ubehag i maven, oppustethed eller forstoppelse
- diarré
- mundtørhed, problemer eller smerter ved synkning
- kløe i munden
- meget spyt i munden
- kulderystelser
- smerter (i maven, på operationsstedet, i musklerne, i lysken, i hænderne eller fødderne)
- hævelse i ankler, fødder, ben eller led
- ledstivhed
- unormalt elektrokardiogram
- frisk blod fra anus; normalt sammen med afføringen
- træthed
- delvis lammelse
- vejrtrækningsbesvær
- rødme i huden eller omkring operationsstedet
- komplikationer (fx rødme, hævelse, smerter) på operationsstedet
- øget svedtendens
- misfarvning af negle.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- manglende evne til at lade vandet (dvs. tømme blæren helt eller delvis)
- Exparel liposomal virker ikke.

Nogle af ovenstående bivirkninger kan observeres oftere hos børn og unge i alderen 6 år og derover.

Andre bivirkninger, der observeres hos børn og unge i alderen 6 år og derover

Meget almindelig (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer):

- anæmi

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- en prikkende (og stikkende fornemmelse)
- tab af hørelse
- hurtig vejrtrækning
- forsinket opvågning efter anæstesi.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglassets etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.

EXPAREL liposomal kan også opbevares ved stuetemperatur (under 25 °C) i op til 30 dage i forseglede, uåbnede hætteglas. Hætteglassene må ikke sættes i køleskab igen.

Efter anbrud

Den kemiske og fysiske stabilitet efter åbning af EXPAREL liposomal, der er trukket op af hætteglassene og overført til polypropylensprøjter, er påvist for 48 timer, når det opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C), eller 6 timer, når det opbevares ved stuetemperatur (under 25 °C). Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis produktet ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser efter åbning og inden brug på brugerens ansvar og bør ikke overstige 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre åbning er sket under kontrollerede og validerede, aseptiske forhold.

Efter fortynding

Den kemiske og fysiske stabilitet efter åbning af EXPAREL liposomal, når det er blandet op med andre formuleringer af bupivacain, er påvist for 24 timer ved stuetemperatur (under 25 °C). Den kemiske og fysiske stabilitet efter åbning, når det er blandet op med saltvand 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid eller Ringer-lactat, er påvist for 4 timer ved opbevaring i køleskab (2 °C til 8 °C) og ved stuetemperatur (under 25 °C). Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks, medmindre fortyndingsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Hvis produktet ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser efter åbning på brugerens ansvar.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

EXPAREL liposomal indeholder:

Aktivt stof: bupivacain Hver ml indeholder liposomt 13,3 mg bupivacain i en depotinjektionsvæske, dispersion.

Hvert hætteglas med 10 ml depotinjektionsvæske, dispersion, indeholder 133 mg bupivacain fri base.

Hvert hætteglas med 20 ml depotinjektionsvæske, dispersion, indeholder 266 mg bupivacain fri base.

Øvrige indholdsstoffer: dierucoylphosphatidylcholin (DEPC), dipalmitoylphosphatidylglycerol (DPPG), kolesterol til parenteral anvendelse, tricaprylin, natriumchlorid, phosphorsyre og vand til injektionsvæske.

Udseende og pakningsstørrelser

EXPAREL liposomal er en hvid til offwhite depotinjektionsvæske, dispersion.

Det fås i 10 ml eller 20 ml engangshætteglas af glas med en ethylentetrafluorethylen-beklædt grå butylgummiprop og en forsegling, der vippes/rives af, af aluminium/polypropylen.

Hver pakning indeholder 4 eller 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Vigtigt: Læs produktresuméet inden anvendelse.

Hvert hætteglas med EXPAREL liposomal er kun beregnet til engangsbrug.

Uåbnede hætteglas med EXPAREL liposomal skal opbevares i køleskab ved 2 °C til 8 °C. EXPAREL liposomal må ikke nedfryses.

Forseglede, uåbnede hætteglas med EXPAREL liposomal kan også opbevares ved stuetemperatur (under 25 °C) i op til 30 dage. Hætteglassene må ikke sættes i køleskab igen.

Efter anbrud

Den kemiske og fysiske stabilitet efter åbning af EXPAREL liposomal, der er trukket op af hætteglassene og overført til polypropylensprøjter, er påvist for 48 timer, når det opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C), eller 6 timer, når det opbevares ved stuetemperatur (under 25 °C). Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis produktet ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser efter åbning på brugerens ansvar og bør ikke overstige 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre åbning er sket under kontrollerede og validerede, aseptiske forhold.

Efter fortynding

Den kemiske og fysiske stabilitet efter åbning af EXPAREL liposomal, når det er blandet op med andre formuleringer af bupivacain, er påvist for 24 timer ved stuetemperatur (under 25 °C). Den kemiske og fysiske stabilitet efter åbning, når det er blandet op med saltvand 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid eller Ringer-lactat, er påvist for 4 timer ved opbevaring i køleskab (2 °C til 8 °C) og ved stuetemperatur (under 25 °C). Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks, medmindre fortyndingsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Hvis produktet ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser efter åbning på brugerens ansvar.

Hætteglassene med EXPAREL liposomal skal kontrolleres visuelt inden administration. Hætteglassene skal vendes forsigtigt op og ned for at resuspendere partiklerne i dispersionen umiddelbart inden optræk fra hætteglasset. Det kan være nødvendigt at vende et hætteglas op og ned flere gange, hvis indholdet har bundfældet sig.

EXPAREL liposomal er kun beregnet til enkeltdosisadministration. Maksimumdosen bør ikke overstige 266 mg (20 ml). Den anbefalede dosis til lokal infiltration er baseret på operationsstedets størrelse, den mængde, der er nødvendig for at dække området, samt individuelle patientfaktorer, som kan påvirke sikkerheden ved et lokalanæstetikum af amidtypen (se produktresuméets pkt. 4.2).

EXPAREL liposomal kan administreres i dispersionen, der er klar til brug, eller fortyndes til en koncentration på op til 0,89 mg/ml (dvs. en fortynding på 1:14 efter volumen) med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid eller Ringer-lactat. EXPAREL liposomal må ikke blandes med andre lægemidler eller fortyndes med vand eller andre hypotoniske midler, da det vil medføre forstyrrelse af de liposomale partikler.

EXPAREL liposomal er et liposomalt præparat og bør derfor ikke bruges i tilfældig sammenhæng med andre formuleringer af bupivacain. Bupivacainhydrochlorid (formuleringer med øjeblikkelig frigivelse) og EXPAREL liposomal kan administreres samtidigt i samme injektionssprøjte, så længe forholdet mellem dosen i milligram af bupivacain-opløsning og EXPAREL liposomal ikke overstiger 1:2. Den samlede mængde bupivacain-HCl og EXPAREL liposomal, der administreres samtidigt, må ikke overstige 400 mg ækvivalenter bupivacain-HCl hos voksne. Mængden af bupivacain i EXPAREL liposomal udtrykkes som den frie base af bupivacain, og når den samlede dosis bupivacain til samtidig administration skal beregnes, skal mængden af bupivacain fra EXPAREL liposomal derfor konverteres til ækvivalenten af bupivacain-HCl ved at multiplicere dosen af EXPAREL liposomal med faktoren 1,128.

Der tilrådes til forsigtighed ved samtidig administration af EXPAREL liposomal og bupivacain-HCl, især ved administration i rigt vaskulariserede områder, hvor der forventes øget systemisk absorption (se produktresuméets pkt. 4.4).

Administration af EXPAREL liposomal kan efterfølge administration af lidocain efter en forsinkelse på mindst 20 minutter.

Hvis der påføres et topisk antiseptikum, for eksempel povidoniod, skal påførsstedet tørre helt, inden EXPAREL liposomal administreres på stedet. EXPAREL liposomal må ikke komme i kontakt med antiseptika som povidoniod i en opløsning.

EXPAREL liposomal bør injiceres langsomt (generelt 1-2 ml pr. injektion) med en kanyle med en indvendig diameter på mindst 25 gauge . Under administration skal operationsstedet aspireres hyppigt, hvis det er klinisk relevant, for at holde øje med blod og minimere risikoen for utilsigtet intravaskulær injektion.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.