

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml Depot-Injektionsdispersion  
EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml Depot-Injektionsdispersion

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält 13,3 mg liposomales Bupivacain in einer multivesikulären Dispersion.

Jede Durchstechflasche mit 10 ml Depot-Injektionsdispersion enthält 133 mg Bupivacain.

Jede Durchstechflasche mit 20 ml Depot-Injektionsdispersion enthält 266 mg Bupivacain.

### Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

- Jede 10-ml-Durchstechflasche enthält 21 mg Natrium.
- Jede 20-ml-Durchstechflasche enthält 42 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Depot-Injektionsdispersion.

Weiß bis grauweiße wässrige liposomale Dispersion.

Die Depot-Injektionsdispersion hat einen pH-Wert zwischen 5,8 und 7,8 und ist isotonisch (260-330 mOsm/kg).

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

EXPAREL liposomal ist angezeigt (siehe Abschnitt 5.1):

- als Nervenblockade des *Plexus brachialis* oder des *Nervus femoralis* zur Behandlung von postoperativen Schmerzen bei Erwachsenen.
- als Feldblock zur Behandlung von somatischen postoperativen Schmerzen bei kleinen bis mittelgroßen Operationswunden bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

EXPAREL liposomal sollte in einer Umgebung verabreicht werden, in der geschultes Personal und geeignete Reanimationsgeräte zur Verfügung stehen, um Patienten, die Anzeichen neurologischer oder kardialer Toxizität aufweisen, umgehend behandeln zu können.

### Dosierung

Die empfohlene Dosis von EXPAREL liposomal bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren basiert auf den folgenden Faktoren:

- Größe der Operationsstelle
- Erforderliches Volumen zur Abdeckung des Bereichs
- Individuelle Patientenfaktoren

Eine maximale Dosis von 266 mg (20 ml unverdünntes Arzneimittel) darf nicht überschritten werden.

#### *Feldblock (Infiltration um kleine bis mittelgroße Operationswunden)*

- Bei Patienten, die sich einer Bunionektomie unterzogen, wurden insgesamt 106 mg (8 ml) EXPAREL liposomal verabreicht, wobei 7 ml in das die Osteotomie umgebende Gewebe und 1 ml in das subkutane Gewebe infiltriert wurden.
- Bei Patienten, die sich einer Hämorrhoidektomie unterzogen, wurden insgesamt 266 mg (20 ml) EXPAREL liposomal mit 10 ml Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9%) verdünnt. Die insgesamt 30 ml wurden in sechs 5-ml-Aliquote aufgeteilt, die jeweils als langsame Infiltration injiziert wurden. Der Analsphinkter wurde dabei wie ein Ziffernblatt aufgeteilt und die einzelnen Aliquote jeweils an geradzahlig Positionen gesetzt, um einen Feldblock zu erzeugen.
- Bei pädiatrischen Patienten ab 6 Jahren muss EXPAREL liposomal in einer Dosis von bis zu 4 mg/kg (maximal 266 mg) angewendet werden. EXPAREL liposomal kann entweder unverändert angewendet oder mit normaler (0,9%iger) Kochsalzlösung verdünnt werden, um das Volumen auf eine Endkonzentration von 0,89 mg/ml zu erhöhen (d. h. Verdünnung nach Volumen im Verhältnis 1:14). Das Gesamtausdehnungsvolumen ist von der Länge der Inzision abhängig. Beispiele sind in Abschnitt 6.6 aufgeführt.

#### *Periphere Nervenblockade (Nervus femoralis und Plexus brachialis)*

- Bei Patienten, die eine Totalendoprothese des Knies (TKA) erhielten, wurden insgesamt 266 mg (20 ml) EXPAREL liposomal als femorale Nervenblockade verabreicht.
- Bei Patienten, die eine Totalendoprothese des Schultergelenks oder eine Reparatur der Rotatorenmanschette erhielten, wurden insgesamt 133 mg (10 ml) EXPAREL liposomal mit 10 ml Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9%) verdünnt, d. h. ein Gesamtvolumen von 20 ml, als Nervenblockade des Plexus brachialis verabreicht.

#### Gleichzeitige Anwendung mit anderen Lokalanästhetika

Die toxischen Wirkungen von Lokalanästhetika sind additiv. Ihre gleichzeitige Anwendung sollte unter Berücksichtigung der Dosis des Lokalanästhetikums und des erweiterten pharmakokinetischen Profils von EXPAREL liposomal mit Vorsicht erfolgen, einschließlich der Überwachung neurologischer und kardiovaskulärer Wirkungen im Zusammenhang mit der systemischen Toxizität des Lokalanästhetikums. Siehe Abschnitt 4.5.

EXPAREL liposomal ist eine liposomale Zubereitung und sollte nicht wechselweise mit anderen Bupivacain-Formulierungen verwendet werden. Bupivacainhydrochlorid (Formulierungen mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) und EXPAREL liposomal können gleichzeitig in derselben Spritze verabreicht werden, solange das Verhältnis der Milligramm-Dosis der Bupivacain-Lösung zu EXPAREL liposomal 1:2 nicht überschreitet. Bei der Zubereitung einer Mischung sollte die Gesamtmenge des angewendeten Bupivacains (EXPAREL liposomal + Bupivacainhydrochlorid) bei Erwachsenen 400 mg Äquivalente von Bupivacainhydrochlorid nicht übersteigen. Weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten (65 Jahre oder älter)*

Bei älteren Patienten ist die Dosis von EXPAREL liposomal mit Vorsicht zu bestimmen, da Bupivacain im Wesentlichen über die Nieren ausgeschieden wird und das Risiko toxischer Reaktionen auf Bupivacain bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion größer sein kann. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich, dennoch kann eine größere Sensitivität bei einigen älteren Patienten nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Bei älteren Patienten kann sich das Sturzrisiko erhöhen.

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Es ist bekannt, dass Bupivacain oder seine Metaboliten im Wesentlichen über die Niere ausgeschieden werden, und das Risiko toxischer Reaktionen kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion höher sein. Eine eingeschränkte Nierenfunktion sollte bei der Wahl der EXPAREL-liposomal Dosis berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bupivacain wird über die Leber metabolisiert. Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score 5-6) oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score 7-9) ist keine Anpassung der Dosis erforderlich. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Anwendung von EXPAREL liposomal bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Score  $\geq 10$ ) zu empfehlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

### *Kinder und Jugendliche*

EXPAREL liposomal kann bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Jahren oder älter in einer Dosis von 4 mg/kg (maximal 266 mg) in Form einer Einzeldosis als Feldblock zur Behandlung von somatischen postoperativen Schmerzen bei kleinen bis mittelgroßen Operationswunden angewendet werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von EXPAREL liposomal zur Anwendung als Feldblock bei Kindern im Alter von 1 bis unter 6 Jahren sowie als Nervenblockade bei Kindern im Alter von 1 bis unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

EXPAREL liposomal darf bei Kindern im Alter unter 1 Jahr nicht angewendet werden, da bei Neugeborenen und Säuglingen aufgrund ihres noch nicht ausgereiften Lebersystems die Fähigkeit zur Verstoffwechslung von Anästhetika eingeschränkt ist.

### Art der Anwendung

EXPAREL liposomal ist ausschließlich zur Anwendung per Infiltration oder zur perineuralen Anwendung bestimmt.

EXPAREL liposomal ist zur Anwendung als Einzeldosis bestimmt.

EXPAREL liposomal (im Allgemeinen 1 bis 2 ml pro Injektion) sollte langsam unter häufiger Aspiration injiziert werden, um, wenn klinisch angemessen, auf Blut zu prüfen und das Risiko einer versehentlichen intravaskulären Injektion zu minimieren.

EXPAREL liposomal ist mit einer 25-Gauge-Nadel oder einer Nadel mit größerem Lumen zu verabreichen, um die strukturelle Integrität der liposomalen Bupivacain-Partikel zu erhalten.

Hinweise zur Zubereitung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika vom Amidtyp.
- Geburtshilfliche Anästhesie mit Parazervikalblockade aufgrund des Risikos einer fetalen Bradykardie oder eines tödlichen Verlaufs.
- Intravaskuläre Anwendung.
- Intraartikuläre Anwendung (siehe Abschnitt 4.4).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Wirksamkeit und Sicherheit bei größeren Bauch-, Gefäß- und Thoraxoperationen ist nicht erwiesen.

##### Systemische Lokalanästhetika-Intoxikation (LAST)

Da ein potenzielles Risiko für schwere lebensbedrohliche Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Bupivacain besteht, sollte jedes bupivacainhaltige Arzneimittel in einer Umgebung verabreicht werden, in der geschultes Personal und Geräte zur Verfügung stehen, die eine umgehende Behandlung von Patienten mit Anzeichen von neurologischer oder kardialer Toxizität ermöglichen.

Nach der Injektion von Bupivacain sollte eine sorgfältige und konstante Überwachung der kardiovaskulären und respiratorischen Vitalparameter sowie des Bewusstseinszustands des Patienten erfolgen. Unruhe, Angst, inkohärentes Sprechen, Benommenheit, taubes Gefühl und Kribbeln an Mund und Lippen, metallischer Geschmack, Tinnitus, Schwindelgefühl, verschwommenes Sehen, Tremor, Zucken, Depression oder Schläfrigkeit können Frühwarnsignale für eine Toxizität des Zentralnervensystems sein.

Toxische Blutkonzentrationen von Lokalanästhetika vermindern die kardiale Leitfähigkeit und Erregbarkeit, was zu einem atrioventrikulären Block, ventrikulären Arrhythmien und einem Herzstillstand mit potenziell tödlichem Verlauf führen kann. Darüber hinaus setzen toxische Blutkonzentrationen von Lokalanästhetika die Kontraktilität des Myokards herab und verursachen eine periphere Vasodilatation, was zu einer Verminderung des kardialen Outputs und des arteriellen Blutdrucks führt.

Akute Notfälle aufgrund einer durch Lokalanästhetika verursachten neurologischen oder kardiovaskulären Toxizität stehen in der Regel im Zusammenhang mit hohen Plasmakonzentrationen, die bei der therapeutischen Anwendung von Lokalanästhetika oder aufgrund einer unbeabsichtigten intravaskulären Injektion von Lokalanästhesielösung auftreten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.9).

Die Injektion mehrerer Dosen Bupivacain und anderer amidhaltiger Arzneimittel kann mit jeder wiederholten Dosis aufgrund der langsamen Akkumulation des Wirkstoffs oder seiner Metaboliten oder aufgrund eines langsamen metabolischen Abbaus zu signifikant erhöhten Plasmakonzentrationen führen. Die Toleranz gegenüber erhöhten Blutkonzentrationen variiert mit dem Zustand des Patienten.

Potentielle Fälle von systemischer Lokalanästhetika-Intoxikation (LAST) wurden nach der Markteinführung beobachtet. Obwohl die Mehrzahl der Fälle mit protokollierter Zeit bis zum Einsetzen des Ereignisses innerhalb von weniger als 1 Stunde nach der Verabreichung von EXPAREL liposomal beobachtet wurde, gab es auch eine kleine Anzahl von Berichten, bei denen die Zeit bis zum Einsetzen des Ereignisses mehr als 24 Stunden betrug. Bei EXPAREL liposomal wurde keine Korrelation zwischen den Fällen von potentieller LAST und dem chirurgischen Verfahren oder der Art der Anwendung festgestellt. Die wiederholte Anwendung von EXPAREL liposomal, eine Überdosierung oder die Anwendung zusammen mit anderen Lokalanästhetika kann jedoch das Risiko einer LAST erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

##### Neurologische Wirkungen

Reaktionen des Zentralnervensystems sind durch Erregung und/oder Depression gekennzeichnet. Es kann zu Unruhe, Angst, Schwindelgefühl, Tinnitus, verschwommenem Sehen oder Tremor kommen, die möglicherweise zu Krämpfen führen können. Erregung kann jedoch vorübergehend auftreten oder fehlen, wobei Depression die erste Manifestation einer Nebenwirkung sein kann. Darauf kann rasch Schläfrigkeit folgen, die in Bewusstlosigkeit und Atemstillstand übergeht. Andere Wirkungen auf das zentrale Nervensystem können Übelkeit, Erbrechen, Schüttelfrost und Verengung der Pupillen sein. Die Inzidenz von Konvulsionen in Verbindung mit der Anwendung von Lokalanästhetika variiert je nach angewandtem Verfahren und der verabreichten Gesamtdosis.

Zu den neurologischen Wirkungen nach einem Feldblock können anhaltende Anästhesie, Parästhesien, Schwäche und Lähmung gehören, die alle nur langsam, unvollständig oder gar nicht abklingen können.

#### Beeinträchtigung der kardiovaskulären Funktion

Bupivacain sollte auch bei Patienten mit eingeschränkter kardiovaskulärer Funktion mit Vorsicht angewendet werden, da sie die funktionellen Veränderungen, die mit der Verlängerung der atrioventrikulären Reizleitung durch diese Arzneimittel verbunden sind, möglicherweise weniger gut kompensieren können.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Bupivacain wird von der Leber metabolisiert, daher sollte es bei Patienten mit Lebererkrankungen mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung besteht aufgrund ihrer Unfähigkeit, Lokalanästhetika normal zu verstoffwechseln, ein größeres Risiko für toxische Plasmakonzentrationen. Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Lebererkrankung sollte eine verstärkte Überwachung auf eine systemische Toxizität von lokalen Betäubungsmitteln in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Nur 6% des Bupivacains werden unverändert über den Urin ausgeschieden. Es ist bekannt, dass die Bupivacain-Metaboliten weitgehend über die Nieren ausgeschieden werden. Die Harnausscheidung wird beeinflusst durch die renale Perfusion und Faktoren, die den pH-Wert des Urins beeinflussen. Ein Ansäuern des Urins beschleunigt die renale Ausscheidung von Lokalanästhetika. Verschiedene pharmakokinetische Parameter von Lokalanästhetika können durch das Vorliegen einer Nierenerkrankung, durch Faktoren, die den pH-Wert des Urins beeinflussen, und durch den renalen Blutfluss signifikant verändert werden. Daher kann das Risiko toxischer Reaktionen auf dieses Arzneimittel bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erhöht sein.

#### Allergische Reaktionen

Als Folge einer Überempfindlichkeit gegen das Lokalanästhetikum oder sonstige Bestandteile des Arzneimittels können in seltenen Fällen allergische Reaktionen auftreten. Diese Reaktionen sind durch Anzeichen wie Urtikaria, Pruritus, Erythem, angioneurotisches Ödem (einschließlich Larynxödem), Tachykardie, Niesen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindelgefühl, Synkope, übermäßiges Schwitzen, erhöhte Temperatur und möglicherweise anaphylaktoidähnliche Symptome (einschließlich schwerer Hypotonie) gekennzeichnet. Es wurde über Kreuzreaktionen zwischen verschiedenen Lokalanästhetika vom Amidtyp berichtet. Allergische Symptome sollten symptomatisch behandelt werden.

#### Chondrolyse

Intraartikuläre Infusionen von Lokalanästhetika einschließlich EXPAREL liposomal nach arthroskopischen und anderen chirurgischen Eingriffen sind kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Nach der Markteinführung gab es Berichte über eine Chondrolyse bei Patienten, die solche Infusionen erhielten.

#### Methämoglobinämie

Fälle von Methämoglobinämie wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Lokalanästhetika berichtet. Alle Patienten haben ein Risiko für Methämoglobinämie, jedoch sind Säuglinge unter 6 Monaten und Patienten mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, kongenitaler oder idiopathischer Methämoglobinämie, Einschränkung der Herz- oder Lungenfunktion oder gleichzeitiger Exposition gegenüber Oxidationsmitteln oder deren Metaboliten (siehe Abschnitt 4.5) anfälliger für die Entwicklung von klinischen Manifestationen der Erkrankung. Wenn bei diesen

Patienten Lokalanästhetika angewendet werden müssen, wird eine engmaschige Überwachung auf Symptome und Anzeichen einer Methämoglobinämie empfohlen.

Anzeichen und Symptome einer Methämoglobinämie können unmittelbar oder erst einige Stunden nach der Exposition auftreten und sind durch eine zyanotische Hautverfärbung und anomale Färbung des Blutes gekennzeichnet. Der Methämoglobinspiegel kann weiter ansteigen; daher ist eine sofortige Behandlung erforderlich, um schwerwiegendere Nebenwirkungen des Zentralnervensystems und des kardiovaskulären Systems wie Krampfanfälle, Koma, Arrhythmien und Tod abzuwenden. Bupivacain muss ebenso wie jedes andere Oxidationsmittel abgesetzt werden. Je nach Schwere der Symptome können die Patienten auf unterstützende Behandlung (d. h. Sauerstofftherapie, Hydratation) ansprechen. Schwerere Symptome können eine Behandlung mit Methylenblau, eine Austauschtransfusion oder hyperbaren Sauerstoff erfordern.

#### Spezielle Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für EXPAREL liposomal

Verschiedene Formulierungen von Bupivacain sind nicht bioäquivalent, selbst wenn die Milligramm-Dosis gleich ist. Daher ist es nicht möglich, die Dosierung von anderen Bupivacain-Formulierungen auf EXPAREL liposomal umzustellen und umgekehrt. Eine Substitution durch andere bupivacainhaltige Arzneimittel sollte nicht erfolgen.

Bei der gemeinsamen Anwendung von EXPAREL liposomal und Bupivacainhydrochlorid ist Vorsicht geboten, insbesondere bei der Verabreichung in stark vaskularisierte Bereiche, in denen die systemische Resorption voraussichtlich höher ist. Die Beimischung von EXPAREL zu anderen Lokalanästhetika wurde bei Kindern nicht untersucht und wird nicht empfohlen.

Die Anwendung von EXPAREL liposomal und die anschließende Anwendung von anderen Bupivacain-Formulierungen ist in klinischen Studien nicht untersucht worden. Je nach klinischer Situation kann jedoch Bupivacainhydrochlorid verabreicht werden, wobei die relevanten PK-Profile und individuelle Patientenüberlegungen zu berücksichtigen sind. Wie bei allen Lokalanästhetika muss das systemische Toxizitätsrisiko des Lokalanästhetikums anhand der Gesamtdosis gegenüber dem Zeitpunkt der Anwendung ärztlich bewertet werden.

Die folgenden Anwendungen von EXPAREL liposomal wurden nicht untersucht, daher wird es für diese Arten der Analgesie oder Anwendung nicht empfohlen:

- epidurale Anwendung
- intrathekale Anwendung

EXPAREL liposomal wird nicht zur Anwendung als femorale Nervenblockade empfohlen, wenn eine frühe Mobilisierung und Gehfähigkeit Teil des Genesungsplans des Patienten ist (siehe Abschnitt 4.7). Bei der Anwendung von EXPAREL liposomal kann es zu sensorischen und/oder motorischen Ausfällen kommen, die jedoch vorübergehend sind und deren Ausmaß und Dauer je nach Injektionsstelle und verabreichter Dosis variieren. Wie in klinischen Studien gesehen, kann ein vorübergehender sensorischer und/oder motorischer Ausfall bis zu 5 Tage andauern.

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

##### *Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält 21 mg Natrium pro 10-ml-Durchstechflasche und 42 mg Natrium pro 20-ml-Durchstechflasche, entsprechend 1,1% bzw. 2,1% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Anwendung von EXPAREL liposomal zusammen mit anderen Lokalanästhetika

Bei der Gabe von Lokalanästhetika innerhalb von 96 Stunden nach Anwendung von EXPAREL liposomal, muss die Bupivacain-Gesamtexposition berücksichtigt werden.

Bei Patienten, die andere Lokalanästhetika oder Wirkstoffe erhalten, die strukturell mit Lokalanästhetika vom Amid-Typ verwandt sind, z. B. bestimmte Antiarrhythmika wie Lidocain und Mexiletin, muss EXPAREL liposomal mit Vorsicht angewendet werden, da die systemischen toxischen Wirkungen additiv sind.

#### *Andere Bupivacain-haltige Arzneimittel*

Die Auswirkungen auf die pharmakokinetischen und/oder physikalisch-chemischen Eigenschaften von EXPAREL liposomal bei der Anwendung zusammen mit Bupivacainhydrochlorid sind konzentrationsabhängig. Daher kann Bupivacainhydrochlorid zusammen in derselben Spritze verabreicht werden, solange das Verhältnis der Milligrammdosis von Bupivacainhydrochlorid-Lösung zu EXPAREL liposomal 1:2 nicht überschreitet. Die gleichzeitig verabreichte Gesamtmenge von Bupivacainhydrochlorid und EXPAREL liposomal sollte bei Erwachsenen 400 mg Äquivalente von Bupivacainhydrochlorid nicht überschreiten (siehe Abschnitte 4.4 und 6.6).

#### *Andere Lokalanästhetika als Bupivacain*

EXPAREL liposomal darf nur mit Bupivacain gemischt werden, da das Mischen mit Lidocain, Ropivacain oder Mepivacain nachweislich eine sofortige Freisetzung von Bupivacain aus den multivesikulären Liposomen des Arzneimittellabgabesystems bewirkt. Wenn EXPAREL liposomal mit Lidocain gemischt wird, bindet Lidocain an die Liposomen, was zu einer sofortigen Verdrängung und Freisetzung des Bupivacains führt. Diese Verdrängung kann verhindert werden, indem sichergestellt wird, dass EXPAREL liposomal mindestens 20 Minuten nach der Anwendung von Lidocain verabreicht wird. Es liegen keine Daten vor, die eine Anwendung anderer Lokalanästhetika vor der Verabreichung von EXPAREL liposomal unterstützen.

#### Oxidierende Arzneimittel

Bei Patienten, denen Lokalanästhetika verabreicht werden, kann bei gleichzeitiger Gabe der folgenden oxidierenden Arzneimittel das Risiko für eine Methämoglobinämie erhöht sein:

- Nitrate/Nitrite - Nitroglycerin, Nitroprussid, Stickstoffmonoxid, Distickstoffmonoxid
- Lokalanästhetika - Benzocain, Lidocain, Bupivacain, Mepivacain, Tetracain, Prilocain, Procain, Articain, Ropivacain
- Antineoplastische Arzneimittel - Cyclophosphamid, Flutamid, Rasburicase, Isofamid, Hydroxycarbamid
- Antibiotika - Dapson, Sulfonamide, Nitrofurantoin, Para-Aminosalicylsäure
- Antimalariamittel - Chloroquin, Primaquin
- Antikonvulsiva - Phenytoin, Natriumvalproat, Phenobarbital
- Andere Arzneimittel - Paracetamol, Metoclopramid, Sulfa-Arzneimittel (z. B. Sulfasalazin), Chinin

#### Andere Arzneimittel

Bei der Anwendung eines topischen Antiseptikums wie Povidon-Jod sollte die Stelle getrocknet sein, bevor EXPAREL liposomal in die Stelle verabreicht wird. EXPAREL liposomal sollte nicht mit Antiseptika wie Povidon-Jod in einer Lösung in Kontakt kommen (siehe auch Abschnitt 6.2).

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Bupivacain bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von EXPAREL liposomal während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.



## Stillzeit

Bupivacain und sein Metabolit Pipecoloxylidid sind in der menschlichen Muttermilch in geringen Mengen vorhanden. Es liegen keine Informationen über die Wirkung des Arzneimittels beim gestillten Säugling oder die Wirkungen des Arzneimittels auf die Milchproduktion vor. Wegen des Potenzials für schwerwiegender Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit EXPAREL liposomal verzichtet werden soll/die Behandlung mit EXPAREL liposomal zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

## Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zu den Wirkungen von EXPAREL liposomal auf die Fertilität vor.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Bupivacain könnte einen großen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Die Patienten sollten im Voraus darüber informiert werden, dass die liposomale Bupivacain-Injektionsdispersion einen vorübergehenden sensorischen Ausfall oder Verlust der motorischen Funktion verursachen können. Der potenzielle sensorische und/oder motorische Ausfall unter EXPAREL liposomal ist vorübergehend und variiert in Grad und Dauer je nach Injektionsstelle, Art der Anwendung (d. h. Feldblock oder Nervenblockade) und verabreichter Dosis und kann, wie in klinischen Studien gesehen, bis zu 5 Tage andauern.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien waren die häufigsten Nebenwirkungen ( $\geq 5\%$ ) im Zusammenhang mit EXPAREL liposomal Dysgeusie (6,0%) und orale Hypoästhesie (6,5%).

Die wichtigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit EXPAREL liposomal waren systemische toxische Reaktionen. Systemische toxische Reaktionen treten normalerweise kurz nach der Verabreichung von Bupivacain auf, können jedoch in einigen Fällen verzögert auftreten. Schwere Toxizität des Zentralnervensystems durch EXPAREL liposomal kann zu Konvulsionen führen ( $< 0,001\%$  aus Daten nach der Markteinführung). Schwere kardiale Toxizität durch EXPAREL liposomal kann zu schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen (0,7% in klinischen Studien), schwerwiegender Hypotonie (0,7% in klinischen Studien) und/oder zum Herzstillstand ( $< 0,001\%$  aus Daten nach der Markteinführung) führen.

#### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen bei Erwachsenen

In Tabelle 1 unten sind die aus klinischen Studien mit EXPAREL liposomal und Beobachtungen nach der Markteinführung erhobenen Nebenwirkungen bei Erwachsenen gemäß MedDRA-Systemorganklassifikation und nach Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 1**      **Tabelle der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bei Erwachsenen**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Unerwünschte Arzneimittelwirkungen</b>
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Überempfindlichkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Selten	Verwirrtheitszustand, Angst
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Geschmacksstörung
	Gelegentlich	Motorische Funktionsstörung, Sensibilitätsverlust, Schwindel, Somnolenz, Hypästhesie, Brennen, Kopfschmerz
	Selten	Synkope, Monoplegie, Präsynkope, Lethargie
	Nicht bekannt	Krampfanfall, Lähmung
Augenerkrankungen	Selten	Sehverschlechterung, verschwommenes Sehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Selten	Diplakusis
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Bradykardie, Tachykardie
	Selten	Vorhofflimmern, Tachyarrhythmie, Sinustachykardie
	Nicht bekannt	Herzstillstand
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hypotonie
	Selten	Hypertonie, Flush
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten	Apnoe, Hypoxie, Atelektase, Dyspnoe, Schmerzen im Oropharynx
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Erbrechen, Obstipation, orale Hypästhesie, Übelkeit
	Selten	Blutstuhl, Dysphagie, geblähter Bauch, abdominale Beschwerden, Schmerzen im Oberbauch, Diarrhö, erhöhte Speichelsekretion, Mundtrockenheit, Dyspepsie, oraler Pruritus, orale Parästhesie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Urtikaria, generalisierter Pruritus, Pruritus, Hautreizung
	Selten	Arzneimittelausschlag, Hyperhidrosis, Erythem, Ausschlag, Nagelverfärbung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Bewegungseinschränkung, muskuläre Schwäche, Muskelspasmen, Muskelzucken, Arthralgie
	Selten	Gelenkschwellung, Leistenschmerzen, Gelenksteife, muskuloskeletale Brustschmerzen, Schmerz in einer Extremität
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nicht bekannt	Harnretention
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Fieber
	Selten	Periphere Schwellung, Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, Schüttelfrost, Wärmegefühl, Schmerz an der Injektionsstelle, Schmerz
	Nicht bekannt	Fehlende Wirksamkeit
Untersuchungen	Gelegentlich	Kreatinin im Blut erhöht, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht
	Selten	Elektrokardiogramm ST-Streckenhebung, Leberenzym erhöht, Leukozytenzahl erhöht
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich	Kontusion, Ödem nach einem Eingriff, Sturz
	Selten	Muskelverletzung, Serom, Wundkomplikation, Erythem an der Inzisionsstelle, Schmerzen während eines Eingriffs
	Nicht bekannt	Systemische Toxizität eines lokalen Anästhetikums (LAST)

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

In Tabelle 2 unten sind die aus klinischen Studien mit EXPAREL liposomal und Beobachtungen nach der Markteinführung erhobenen Nebenwirkungen in der pädiatrischen Population gemäß MedDRA-Systemorganklassifikation und nach Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt

definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) und sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 2**      **Tabelle der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bei Kindern**

Systemorganklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Angst
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Hypoästhesie, Parästhesie, Brennen, Schwindelgefühl, Dysgeusie und Synkope
	Nicht bekannt	Somnolenz
Augenerkrankungen	Häufig	Sehverschlechterung, Sehen verschwommen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Hypakusis
Herzkrankungen	Sehr häufig	Tachykardie
	Häufig	Bradykardie
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypotonie
	Häufig	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Dyspnoe, Tachypnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Erbrechen, Obstipation, Übelkeit
	Häufig	Abdominalschmerz, Diarrhoe, Hypoästhesie oral, Dyspepsie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Pruritus
	Häufig	Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Muskelzucken
	Häufig	Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Schmerz in einer Extremität, muskuläre Schwäche, Muskelspasmen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Brustkorbschmerz, Fieber
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	Verzögertes Erwachen aus der Anästhesie, Serom, Sturz
	Nicht bekannt	Systemische Toxizität eines lokalen Anästhetikums (LAST)

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### Klinische Präsentation

Überdosierungen mit EXPAREL liposomal allein oder in Kombination mit einem anderen Lokalanästhetikum wurde selten berichtet. Systemische toxische Reaktionen, in erster Linie das zentrale Nervensystem und das kardiovaskuläre System betreffend, können nach hohen Konzentrationen von Lokalanästhetika im Blut auftreten. Etwa 30% der Berichte über Überdosierungen waren mit Nebenwirkungen verbunden.

Zu den Anzeichen und Symptomen einer Überdosierung können ZNS-Symptome (periorale Parästhesie, Schwindelgefühl, Dysarthrie, Verwirrtheit, geistige Abgestumpftheit, Gefühlsstörung und Sehstörung und eventuell Konvulsionen) und kardiovaskuläre Wirkungen (die von Hypertonie und Tachykardie bis hin zu Myokarddepression, Hypotonie, Bradykardie und Asystolie reichen) gehören.

### Behandlung einer Überdosierung von Lokalanästhetika

Bei den ersten Anzeichen einer Überdosierung eines Lokalanästhetikums sollte Sauerstoff verabreicht werden.

Der erste Schritt bei der Behandlung von Konvulsionen sowie Hypoventilation oder Apnoe besteht im Offenhalten der Atemwege und der assistierten oder kontrollierten Beatmung mit Sauerstoff mit einem Verabreichungssystem, das einen sofortigen positiven Atemwegsdruck über eine Maske ermöglicht. Unmittelbar nach der Einleitung dieser Beatmaßmaßnahmen sollte der kardiovaskuläre Status bewertet werden, wobei zu berücksichtigen ist, dass zur Behandlung von Konvulsionen verwendete Arzneimittel bei intravenöser Verabreichung eine Kreislaufdepression zur Folge haben können. Sollten Konvulsionen trotz adäquater Respirationsunterstützung andauern, können kleine Mengen eines ultrakurz wirksamen Barbiturats (z. B. Thiopental oder Thiamylal) oder eines Benzodiazepins (z. B. Diazepam) intravenös verabreicht werden, wenn der Zustand des Kreislaufs dies zulässt. Zur unterstützenden Behandlung einer Kreislaufdepressionen kann die Verabreichung intravenöser Flüssigkeiten und gegebenenfalls eines Vasopressors erforderlich sein (z. B. Ephedrin zur Steigerung der myokardialen Kontraktilität).

Wenn nicht sofort behandelt wird, können sowohl Konvulsionen als auch kardiovaskuläre Depression zu Hypoxie, Azidose, Bradykardie, Dysrhythmien und Herzstillstand führen. Tritt ein Herzstillstand ein, sollten die üblichen kardiopulmonalen Wiederbelebungsmaßnahmen eingeleitet werden.

Unter Anwendung von Arzneimitteln kann nach initialer Sauerstoffgabe per Maske eine endotracheale Intubation indiziert sein, wenn Schwierigkeiten beim Offenhalten der Atemwege auftreten oder wenn eine verlängerte Atemunterstützung (assistiert oder kontrolliert) angezeigt ist.

Nach der Markteinführung wurden in einigen Fällen Lipidemulsionen zur Behandlung einer Überdosierung angewendet.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetika, Amide, ATC-Code: N01BB01

#### Wirkmechanismus

Bupivacain ist chemisch und pharmakologisch mit den Lokalanästhetika des Amidtyps verwandt. Es ist ein Homolog von Mepivacain und ist chemisch mit Lidocain verwandt.

Lokalanästhetika blockieren die Erzeugung und Weiterleitung von Nervenimpulsen vermutlich durch Erhöhung der elektrischen Erregungsschwelle im Nerven, durch eine Verlangsamung der Ausbreitung des Nervenimpulses und durch eine Verringerung der Anstiegsrate des Aktionspotentials.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Die systemische Resorption von Lokalanästhetika hat Auswirkungen auf das kardiovaskuläre und das zentrale Nervensystem. Bei Blutkonzentrationen, die mit den normalen therapeutischen Dosen und Arten der Anwendung erreicht werden, sind die Veränderungen der Reizleitung, Erregbarkeit, Refraktärität, Kontraktilität und des peripheren vaskulären Widerstands minimal. Toxische Blutkonzentrationen von Lokalanästhetika vermindern jedoch die kardiale Leitfähigkeit und

Erregbarkeit, was zu einem atrioventrikulären Block, ventrikulären Arrhythmien und einem Herzstillstand mit potenziell tödlichem Verlauf führen kann. Darüber hinaus setzen toxische Konzentrationen von Lokalanästhetika im Blut die Kontraktilität des Myokards herab und verursachen eine periphere Vasodilatation, was zu einer Verminderung des kardialen Outputs und des arteriellen Blutdrucks führt.

Die mit einer Toxizität verbundenen Plasmaspiegel von Bupivacain können variieren. Obwohl Berichten zufolge bei Konzentrationen von 2 000 bis 4 000 ng/ml frühe subjektive ZNS-Symptome einer Bupivacain-Toxizität hervorrufen wurden, sind Toxizitätssymptome bereits bei Konzentrationen von 800 ng/ml beobachtet worden.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### *Klinische Studien zur Bestätigung der Wirksamkeit*

Die Wirksamkeit von EXPAREL liposomal wurde in vier doppelblinden, kontrollierten Studien untersucht, an denen 703 Patienten mit mäßigen bis starken akuten Schmerzen (Schmerzintensität  $\geq 4$  auf einer Skala von 0-10) teilnahmen. Der akute Schmerz wurde bis zu 24 Stunden nach einer Bunionektomie, 48 Stunden nach einer Totalendoprothese des Schultergelenks/Reparatur der Rotatorenmanschette und 72 Stunden nach einer Hämorrhoidektomie und einer Totalendoprothese des Knies beurteilt. Von den 703 Patienten erhielten 352 eine Behandlung mit EXPAREL liposomal und 351 erhielten ein Placebo. Die Patienten hatten das der Art der Operation entsprechende Geschlecht (Verhältnis Männer/Frauen: 329/374), das Durchschnittsalter betrug 53,4 Jahre (Bereich 18-88 Jahre [23,2% (n = 163) waren  $\geq 65$  Jahre alt und 6,3% (n = 44) waren  $\geq 75$  Jahre (d. h. ältere Patienten)]). Der BMI lag bei 27,9 kg/m<sup>2</sup> (Bereich 18,7-43,9), die ethnische Zugehörigkeit war vorwiegend „weiß“ (82,9%). Primärer Endpunkt für alle pivotalen Studien war die Fläche unter der Kurve (AUC) des Schmerzintensitäts-Scores. In allen Studien stand eine Rescue-Schmerztherapie zur Verfügung, die auf den Operationstyp und die klinische Praxis zum Zeitpunkt der Studiendurchführung zugeschnitten war.

**Tabelle 3 Zusammenfassung der wichtigsten Endpunktergebnisse zu Schmerzen in Phase-3-Studien**

Studie/Operationstyp	EXPAREL-liposomal-Dosis (n) / Kontrolle (n)	Primärer Endpunkt	Behandlungsunterschied (95% KI)	P-Wert <sup>a</sup>
<b>Zusammenfassung der wichtigsten Schmerz-Endpunktergebnisse in Studien zur lokalen Analgesie</b>				
Feldblock / Hämorrhoidektomie	266 mg (94) / Placebo (93)	AUC NRS-R <sub>0-72</sub>	-61 (-90, -31)	<0,0001
Feldblock / Bunionektomie	106 mg (97) / Placebo (96)	AUC NRS-R <sub>0-24</sub>	-22 (-35, -10)	0,0005
<b>Zusammenfassung der wichtigsten Schmerz-Endpunktergebnisse in Studien zur regionalen Analgesie</b>				
Femorale Nervenblockade / TKA <sup>b</sup>	266 mg (92) / Placebo (91)	AUC NRS-R <sub>0-72</sub>	-96,5 (-144, -49)	<0,0001
Nervenblockade des Plexus brachialis / TSA/RCR	133 mg (69) / Placebo (71)	AUC VAS <sub>0-48</sub>	-118 (-151, -84)	<0,0001

<sup>a</sup>: P-Wert der Nicht-Unterlegenheit; b: Die TKA- Studie war eine kombinierte Phase-2- (Teil 1) und Phase-3- (Teil 2) Studie; hier sind nur die Phase-3-Ergebnisse dargestellt.

AUC: Fläche unter der Kurve; NRS-R: numerische Rating-Skala in Ruhe; TKA: Totalendoprothese des Knies; VAS: visuelle Analogskala; TSA: Totalendoprothese des Schultergelenks; RCR: Reparatur der Rotatorenmanschette; (n): Anzahl der Probanden.

**Tabelle 4 Zusammenfassung der wichtigsten Endpunktergebnisse zu Opioiden in Phase-3-Studien**

<b>Blockadetypp / Operationstyp</b>	<b>EXPAREL-liposomal-Dosis / Kontrolle</b>	<b>Opioid-Anwendung als Notfallmedikation</b>	<b>Opioid-freie Patienten</b>
<b>Zusammenfassung der wichtigsten Opioid-Endpunktergebnisse in Studien zur lokalen Analgesie</b>			
Feldblock / Hämorrhoidektomie	266 mg / Placebo	Geometrischer LS-Mittelwert : 9,9 vs. 18,2 MME (45% Reduktion im Verhältnis der geometrischen LS-Mittelwerte bis 72 Stunden; p = 0,0006)	Opioid-frei nach 72 Stunden:  (26/94) im EXPAREL-liposomal-Arm vs. (9/93) im Placebo-Arm (p = 0,0007)
Feldblock / Bunionektomie	106 mg / Placebo	LS-Mittelwert 3,8 vs. 4,7 Tabletten (19%ige Reduktion der mittleren Anzahl der in 24 Stunden angewendeten Percocet-Tabletten (5 mg Oxycodon / 325 mg Paracetamol); p = 0,0077)	Opioid-frei nach 24 Stunden:  (7/97) im EXPAREL-liposomal-Arm vs. (1/96) im Placebo-Arm (p = 0,040)
<b>Zusammenfassung der wichtigsten Opioid-Endpunktergebnisse in Studien zur regionalen Analgesie</b>			
Femorale Nervenblockade <sup>a</sup> / TKA	266 mg / Placebo	Geometrischer LS-Mittelwert: 93,2 vs. 122,1 MME (26% Reduktion im Verhältnis der geometrischen LS-Mittelwerte bis 72 Stunden ; p = 0,0016)	Kein Proband nach 72 Stunden in keiner Gruppe opioid-frei
Nervenblockade des Plexus brachialis / TSA/RCR	133 mg / Placebo	LS-Mittelwert: 25,0 vs. 109,7 MME (77% Reduktion im Verhältnis der geometrischen LS-Mittelwerte bis 48 Stunden ; p < 0,0001)	Opioid-frei nach 48 Stunden:  (9/69) im EXPAREL-liposomal-Arm vs. (1/71) im Placebo-Arm (p = 0,008)

<sup>a</sup>:Die TKA-Studie war eine kombinierte Phase-2- (Teil 1) und Phase-3- (Teil 2) Studie.

TKA: Totalendoprothese des Knies; TSA: Totalendoprothese des Schultergelenks; RCR: Reparatur der Rotatorenmanschette; MME = Momentenmethode; LS = kleinste Quadrate.

Von den 1 645 Patienten in den klinischen EXPAREL-liposomal-Studien mit Feldblock und peripherer Nervenblockade waren 469 Patienten 65 Jahre alt oder älter, und 122 Patienten waren 75 Jahre alt oder älter.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für EXPAREL liposomal eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in postoperativer Analgesie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Sicherheit und Pharmakokinetik von EXPAREL bei der Anwendung als Feldblock bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Jahren oder älter wird durch Daten aus der Studie 319 gestützt, einer offenen, multizentrischen Phase-3-Studie zur Bewertung von EXPAREL per Infiltration bei pädiatrischen Studienteilnehmern im Alter von 12 bis unter 17 Jahren, die sich einer Wirbelsäulenoperation unterziehen (Gruppe 1, n = 61), und bei pädiatrischen Studienteilnehmern im Alter von 6 bis unter 12 Jahren, die sich einer Wirbelsäulen- oder Herzoperation unterziehen (Gruppe 2, n = 34). In Gruppe 1 wurden die Studienteilnehmer im Verhältnis 1:1 randomisiert der

Gabe einer Einzeldosis von entweder EXPAREL 4 mg/kg (maximal 266 mg) oder Bupivacain-HCl 2 mg/kg (maximal 175 mg) zugewiesen. In Gruppe 2 erhielten alle Studienteilnehmer eine Einzeldosis EXPAREL 4 mg/kg (maximal 266 mg). Das primäre Ziel der Studie war die Bewertung der Pharmakokinetik von EXPAREL bei Kindern im Alter von 6 Jahren oder älter.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

EXPAREL liposomal enthält in ein multivesikuläres liposomales Arzneimittelabgabesystem verkapseltes Bupivacain. Nach der Anwendung wird Bupivacain langsam über einen längeren Zeitraum aus den Liposomen freigesetzt.

### Resorption

Die Anwendung von EXPAREL liposomal führt bis 96 Stunden nach lokaler Infiltration und bis 120 Stunden nach Nervenblockade zu nachweisbaren systemischen Plasmaspiegeln von Bupivacain. Im Allgemeinen haben periphere Nervenblockaden im Vergleich zur lokalen Infiltration systemische Plasmaspiegel von Bupivacain über einen längeren Zeitraum gezeigt. Die systemischen Plasmaspiegel von Bupivacain nach der Anwendung von EXPAREL liposomal korrelieren nicht mit der lokalen Wirksamkeit. Die Rate der systemischen Resorption von Bupivacain ist von der verabreichten Gesamtdosis des Arzneimittels, von der Art der Anwendung und der Vaskularisation der Verabreichungsstelle abhängig.

Deskriptive Statistiken der pharmakokinetischen Parameter repräsentativer Dosen von EXPAREL liposomal bei Feldblock und peripherer Nervenblockade bei Erwachsenen sind in Tabelle 5 bzw. Tabelle 6 dargestellt.

**Tabelle 5 Zusammenfassung der pharmakokinetischen Parameter für Bupivacain nach Verabreichung von EXPAREL-liposomal-Einzeldosen mittels Feldblock bei Erwachsenen**

Parameter	Verabreichung am Operationssitus	
	Bunionektomie 106 mg (8 ml)	Hämorrhoidektomie 266 mg (20 ml)
	(N = 26)	(N = 25)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	166 (92,7)	867 (353)
T <sub>max</sub> (h)	2 (0,5-24)	0,5 (0,25-36)
AUC <sub>(0-t)</sub> (h•ng/ml)	5 864 (2 038)	16 867 (7 868)
AUC <sub>(inf)</sub> (h•ng/ml)	7 105 (2 283)	18 289 (7 569)
t <sub>1/2</sub> (h)	34 (17)	24 (39)

AUC<sub>0-t</sub> = die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0 bis zum Zeitpunkt der letzten quantifizierbaren Konzentration; AUC<sub>inf</sub> = die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0, extrapoliert bis unendlich;

C<sub>max</sub> = maximale Plasmakonzentration; T<sub>max</sub> = Zeitpunkt bis zum Erreichen von C<sub>max</sub>; t<sub>1/2</sub> = scheinbare terminale Eliminations-Halbwertszeit.

**Tabelle 6 Zusammenfassung der pharmakokinetischen Parameter für Bupivacain nach Verabreichung von EXPAREL-liposomal-Einzeldosen mittels peripherer Nervenblockade bei Erwachsenen**

Parameter	Periphere Nervenblockade (Operation)			
	Femorale Nervenblockade (Totalendoprothese des Knies)		Nervenblockade des Plexus brachialis (Totalendoprothese des Schultergelenks)	
	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 <sub>max</sub> (ng/ml)	282 (127)	577 (289)	209,35 (121)	460,93 (188)
T <sub>max</sub> (h)	72	72	48	49
AUC <sub>(0-t)</sub> (h•ng/ml)	11.878 (7.870)	22.099 (11.137)	11.426,28 (7.855)	28.669,07 (13.205)
AUC <sub>(inf)</sub> (h•ng/ml)	18.452 (12.092)	34.491 (5.297)	12.654,57 (8.031)	28.774,03 (13.275)
t <sub>1/2</sub> (h)	29,0 (24)	18,2 (6)	11 (4)	15 (6)

AUC<sub>0-t</sub> = die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0 bis zum Zeitpunkt der letzten quantifizierbaren Konzentration; AUC<sub>inf</sub> = die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0, extrapoliert bis unendlich; C<sub>max</sub> = maximale Plasmakonzentration; T<sub>max</sub> = Zeitpunkt bis zum Erreichen von C<sub>max</sub>; t<sub>1/2</sub> = scheinbare terminale Eliminations-Halbwertszeit.

### Verteilung

Bei EXPAREL liposomal wird Bupivacain aus der liposomalen Matrix durch einen komplexen Mechanismus freigesetzt, bei dem die Barriere-Lipidmembranen reorganisiert werden und der Wirkstoff anschließend über einen längeren Zeitraum diffundiert. Nach der Freisetzung und systemischen Resorption des Bupivacains aus EXPAREL liposomal wird die Bupivacain-Verteilung voraussichtlich die gleiche sein wie bei jeder Formulierung von Bupivacainhydrochlorid-Lösung.

Bupivacain wird bis zu einem gewissen Grad in alle Körpergewebe verteilt, wobei hohe Konzentrationen in stark durchbluteten Organen wie Leber, Lunge, Herz und Gehirn gefunden werden. Diffusionsrate und -grad sind durch den Grad der Plasmaproteinbindung, den Ionisierungsgrad und den Grad der Lipidlöslichkeit bestimmt. Bupivacain hat eine hohe Proteinbindungskapazität (95%), vorwiegend an saures  $\alpha$ 1-Glykoprotein und bei höheren Konzentrationen auch an Albumin. Die Plasmaproteinbindung von Bupivacain ist konzentrationsabhängig. In der Literatur wurde für Bupivacain nach i.-v.-Anwendung ein hepatisches Extraktionsverhältnis von 0,37 berichtet. Für Bupivacain wurde ein Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht von 73 l berichtet.

### Metabolismus

Lokalanästhetika vom Amidtyp wie Bupivacain werden vorwiegend in der Leber durch Konjugation mit Glucuronsäure metabolisiert. Bupivacain wird weitgehend metabolisiert, was durch die minimale Menge der Muttersubstanz im Urin belegt wird. Pipecolylxylydin (PPX) ist der Hauptmetabolit von Bupivacain. Etwa 5% des Bupivacains werden in PPX umgewandelt. Als primäres Leberenzym bei der Bildung von PPX wurde CYP3A4 unter Verwendung der Lebermikrosomen nachgewiesen, jedoch könnten auch CYP2C19 und CYP2D6 eine untergeordnete Rolle spielen. Die Hydroxylierung des aromatischen Ringes ist ebenfalls ein Hauptweg des Metabolismus, der zu kleineren Metaboliten führt. Es wird vermutet, dass Lipidkomponenten des Liposoms einen ähnlichen Stoffwechselweg durchlaufen wie die natürlich vorkommenden Lipide.

### Elimination

Für die meisten Lokalanästhetika und ihre Metaboliten ist die Niere das Hauptausscheidungsorgan. Nur 6% des Bupivacains werden unverändert über den Urin ausgeschieden. Verschiedene pharmakokinetische Parameter von Lokalanästhetika können durch das Vorliegen einer Nierenerkrankung, durch Faktoren, die den pH-Wert im Urin beeinflussen, und durch den Blutfluss in



der Niere signifikant verändert werden. Aufgrund dieser Befunde sollte der Arzt bei der Anwendung von Lokalanästhetika, einschließlich EXPAREL liposomal, bei Patienten mit Nierenerkrankungen Vorsicht walten lassen. Nach populationspharmakokinetischen Modellen, die auf klinischen Studien mit EXPAREL liposomal basieren, reicht die apparente Clearance von 22,9 l/h bei Wundinfiltrationsstudien bis 10,6 l/h bei regionaler Analgesie, and aufgrund der Flip-Flop-Kinetik spiegelt sie die Resorptionsrate wider.

### Besondere Patientengruppen

#### *Kinder und Jugendliche*

Die pharmakokinetischen Profile von Bupivacain nach der Anwendung von EXPAREL in Form einer Einzeldosis als Feldblock waren bei pädiatrischen und erwachsenen Studienteilnehmern bei den jeweiligen chirurgischen Eingriffen ähnlich. Die Zusammenfassung der pharmakokinetischen Parameter von Bupivacain bei der Anwendung von EXPAREL als Feldblock bei Wirbelsäulen- oder Herz-Thorax-Eingriffen bei pädiatrischen Patienten ab 6 Jahren ist in Tabelle 7 dargestellt.

**Tabelle 7 Zusammenfassung der pharmakokinetischen Parameter von EXPAREL und Bupivacain-HCl**

Studien-Nr.	Population	Studienmedikation (Dosis)	Globale C <sub>max</sub> (ng/ml)	Globale T <sub>max(h)</sub>	AUC <sub>(0-t)</sub> (ng*h/ml)	AUC <sub>(0-inf)</sub> (ng*h/ml)
			Mittel (SA)	Median (min, max)	Mittel (SA)	Mittel (SA)
<b>Wirbelsäuleneingriffe</b>						
319	Gruppe 1: 12 bis < 17 Jahre (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 bis < 17 Jahre (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 bis < 12 Jahre (N = 2)	EXPAREL 4 mg/kg	320 (165)	7,4 (2,4; 12,3)	10 250 (5 957)	11 570 (7 307)
<b>Herz-Thorax-Eingriffe</b>						
319	Gruppe 2: 6 bis < 12 Jahre (N = 21)	EXPAREL 4 mg/kg	447 (243)	22,7 (0,2; 54,5)	16 776 (7 936)	26 164 (28 038)

#### *Ältere Patienten*

In Modellen zur Populations-Pharmakokinetik, die auf klinischen Studien zur Nervenblockade und Wundinfiltration basieren, wurde bei älteren Patienten eine etwa 29%ige Abnahme der Clearance beobachtet, die nicht als klinisch relevant betrachtet wurde.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Verschiedene pharmakokinetische Parameter der Lokalanästhetika können durch das Vorliegen einer Lebererkrankung signifikant verändert werden. Eine Studie zur Anwendung von EXPAREL liposomal bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Lebererkrankung ergab, dass bei diesen Patienten eine Anpassung der Dosis nicht erforderlich ist. Auf Grundlage der Kenntnisse über Lokalanästhetika vom Amidtyp wie Bupivacain sollte der Arzt jedoch bedenken, dass Patienten mit Lebererkrankungen, insbesondere solche mit schweren Lebererkrankungen, möglicherweise anfälliger für die potenziellen Toxizitäten der Amid-Lokalanästhetika sind.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Die PK-Populationsanalyse anhand der Daten der klinischen Studien zu EXPAREL liposomal bei Nervenblockade zeigte keine Wirkung einer leicht oder mäßig eingeschränkten Nierenfunktion. EXPAREL liposomal wurde bei Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht.

### *Populations-Pharmakokinetik*

Wie die Populations-PK-Analyse für die periphere Nervenblockade zeigte, hatten Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Ethnie keine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Pharmakokinetik von EXPAREL liposomal.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Es wurden keine tierexperimentellen Langzeitstudien zur Beurteilung des karzinogenen Potenzials von Bupivacain durchgeführt. Das mutagene Potenzial von Bupivacain wurde nicht bestimmt.

Bupivacain ist plazentagängig. Bupivacain zeigte Entwicklungstoxizität bei subkutaner Anwendung bei trächtigen Ratten und Kaninchen in klinisch relevanten Dosen. Es wurde ein Anstieg der embryofetalen Todesfälle bei Kaninchen und ein vermindertes Überleben der Nachkommen bei Ratten beobachtet. Die Wirkung von Bupivacain auf die Fertilität wurde nicht bestimmt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Colfoscerilerucat (DEPC)  
1-(1,2-Dipalmitoyl-3-*sn*-phosphatidyl)glycerol (DPPG)  
Cholesterol zur parenteralen Anwendung  
Tricaprilin  
Natriumchlorid  
Phosphorsäure  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

EXPAREL liposomal darf nicht mit Wasser oder anderen hypotonen Mitteln verdünnt werden, da dies zu einer Zerstörung der liposomalen Partikel führt.

Topische Antiseptika wie Povidon-Iod zeigten eine starke Wechselwirkung mit EXPAREL liposomal, wenn die Lösungen gemischt werden. Dies ist auf die Oberflächenaktivität von Antiseptika zurückzuführen, die mit Lipiden interagieren. Werden topische Antiseptika jedoch auf die Hautoberfläche aufgetragen und vor der lokalen Anwendung von EXPAREL liposomal trocknen gelassen, sind in der normalen klinischen Praxis keine Wechselwirkungen zu erwarten.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Ungeöffnete Durchstechflaschen: 2 Jahre.

#### Nach Anbruch

Die chemische und physikalische Stabilität von EXPAREL liposomal nach Anbruch, aus Durchstechflaschen entnommen und in Polypropylen-Spritzen umgefüllt, wurde bei Lagerung im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) für 48 Stunden oder bei Lagerung bei Raumtemperatur (unter 25 °C) für 6 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Depot-Injektionsdispersion sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern das Öffnen nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist die Depot-Injektionsdispersion nicht länger als 24 Stunden bei 2°C bis 8°C aufzubewahren.

## Nach der Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität von EXPAREL liposomal nach Mischung mit anderen Bupivacain-Formulierungen, wurde bei Lagerung bei Raumtemperatur (unter 25 °C) für 24 Stunden nachgewiesen. Nach der Mischung mit Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Ringer-Laktat-Lösung wurde die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung bei Lagerung im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) und bei Raumtemperatur (unter 25 °C) für 4 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, dass aufgrund des bei der Verdünnung angewendeten Verfahrens das Risiko einer mikrobiellen Kontaminierung ausgeschlossen werden kann. Wenn die Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung der gebrauchsfertigen Zubereitung verantwortlich.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Ungeöffnete Durchstechflaschen: Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren.

Ungeöffnete Durchstechflaschen können auch bis zu 30 Tage lang bei Raumtemperatur (unter 25 °C) gelagert werden. Die Durchstechflaschen sollten nicht erneut im Kühlschrank gelagert werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

10-ml- oder 20-ml-Durchstechflaschen aus Typ-I-Glas zur einmaligen Anwendung mit einem grauen Butyl-Gummistopfen mit Ethylentetrafluoroethylen-Oberfläche und einem FTU- (Flip-Tear-up) Verschluss aus Aluminium/Polypropylen.

In Packungen mit 4 Durchstechflaschen oder 10 Durchstechflaschen erhältlich.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Die Durchstechflaschen mit EXPAREL liposomal sind nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Die Durchstechflaschen mit EXPAREL liposomal müssen vor der Anwendung optisch überprüft werden. Unmittelbar vor der Entnahme sollten sie mehrmals vorsichtig umgedreht werden, um die Partikel in der Dispersion wieder zu suspendieren.

EXPAREL liposomal ist mit einer 25-Gauge-Nadel oder einer Nadel mit größerem Lumen zu verabreichen, um die strukturelle Integrität der liposomalen Bupivacain-Partikel zu erhalten.

EXPAREL liposomal kann in der gebrauchsfertigen Dispersion verabreicht werden oder mit Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9%) oder Ringer-Laktat-Lösung bis auf eine Konzentration von 0,89 mg/ml verdünnt (d. h. Volumenverdünnung 1:14) werden.

Das mediane Infiltrationsvolumen für Wirbelsäuleneingriffe in Studie 319 (31 cm x 2 Seiten x 3 Schichten / 1,5 ml Infiltrat alle 1 cm) betrug 124 ml. Das mediane Infiltrationsvolumen für kardiale Eingriffe in Studie 319 (13 cm x 2 Seiten x 3 Schichten / 1,5 ml Infiltrat alle 1 cm) betrug 52 ml.

Bupivacainhydrochlorid (Formulierungen mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) kann gleichzeitig in derselben Spritze verabreicht werden, solange das Verhältnis der Milligrammdosis von Bupivacainhydrochlorid-Lösung zu EXPAREL liposomal 1:2 nicht überschreitet. Die gemeinsam verabreichte Gesamtmenge von Bupivacainhydrochlorid und EXPAREL liposomal sollte bei Erwachsenen 400 mg Äquivalente von Bupivacainhydrochlorid nicht überschreiten. Die Bupivacain-Menge in EXPAREL liposomal wird als freie Base von Bupivacain ausgedrückt. Bei der Berechnung

der Gesamtdosis Bupivacain zur gemeinsamen Anwendung sollte daher die Bupivacain-Menge aus EXPAREL liposomal in das Äquivalent von Bupivacainhydrochlorid umgerechnet werden, indem die EXPAREL-liposomal-Dosis mit einem Faktor von 1,128 multipliziert wird.

Bei der Zubereitung einer Mischung aus EXPAREL liposomal und Bupivacain oder Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) oder beiden spielt die Reihenfolge, in der die Bestandteile kombiniert werden, keine Rolle.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. November 2020

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**



## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml Depot-Injektionsdispersion  
Bupivacain

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche mit 10 ml Depot-Injektionsdispersion enthält 133 mg Bupivacain.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: 1-(1,2-Dipalmitoyl-3-*sn*-phosphatidyl)glycerol (DPPG), Colfoscerilerucat (DEPC), Cholesterol zur parenteralen Anwendung, Tricaprilin, Natriumchlorid, Phosphorsäure und Wasser für Injektionszwecke.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionsdispersion  
4 Durchstechflaschen mit 10 ml  
10 Durchstechflaschen mit 10 ml

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten  
Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung.  
Infiltration/perineurale Anwendung

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Hinweise zur Dauer der Haltbarkeit nach Anbruch und weitere Informationen zur Aufbewahrung siehe Packungsbeilage.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1489/001 4 Durchstechflaschen mit 10 ml  
EU/1/20/1489/002 10 Durchstechflaschen mit 10 ml

**13. CHARGENBEZEICHUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC  
SN  
NN

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml Depot-Injektionsdispersion  
Bupivacain

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche mit 20 ml Depot-Injektionsdispersion enthält 266 mg Bupivacain.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem: 1-(1,2-Dipalmitoyl-3-*sn*-phosphatidyl)glycerol (DPPG), Colfoscerilerucat (DEPC), Cholesterol zur parenteralen Anwendung, Tricaprilin, Natriumchlorid, Phosphorsäure und Wasser für Injektionszwecke.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionsdispersion  
4 Durchstechflaschen mit 20 ml  
10 Durchstechflaschen mit 20 ml

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung.  
Infiltration/perineurale Anwendung

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Hinweise zur Dauer der Haltbarkeit nach Anbruch und weitere Informationen zur Aufbewahrung siehe Packungsbeilage.

**10. GEBEENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/20/1489/003 4 Durchstechflaschen mit 20 ml  
EU/1/20/1489/004 10 Durchstechflaschen mit 20 ml

**13. CHARGENBEZEICHUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL - VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml Depot-Injektionsdispersion  
Bupivacain  
Infiltration/perineurale Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

133 mg/10 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml Depot-Injektionsdispersion  
Bupivacain  
Infiltration/perineurale Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

266 mg/20 ml

**6. WEITERE ANGABEN**



## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml Depot-Injektionsdispersion EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml Depot-Injektionsdispersion Bupivacain

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor mit der Anwendung dieses Arzneimittels begonnen wird, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist EXPAREL liposomal und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von EXPAREL liposomal beachten?
3. Wie ist EXPAREL liposomal anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist EXPAREL liposomal aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist EXPAREL liposomal und wofür wird es angewendet?

EXPAREL liposomal ist ein Lokalanästhetikum, das den Wirkstoff Bupivacain enthält.

EXPAREL liposomal wird bei erwachsenen Patienten zur Schmerzlinderung an einer bestimmten Körperstelle nach einer Operation (z. B. Knie- oder Schultergelenkoperation) angewendet.

EXPAREL liposomal wird außerdem bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren zur Schmerzlinderung bei kleinen bis mittelgroßen Wunden nach chirurgischen Eingriffen angewendet.

#### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von EXPAREL liposomal beachten?

Dieses Arzneimittel darf **NICHT** angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Bupivacain (oder andere ähnliche Lokalanästhetika) oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schwanger sind und ein Lokalanästhetikum benötigen, das im oberen Bereich der Scheide am Gebärmutterhals injiziert wird. Bupivacain kann das ungeborene Kind ernsthaft schädigen, wenn es zu diesem Zweck angewendet wird.
- in ein Blutgefäß oder in Ihre Gelenke.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

EXPAREL liposomal sollte nicht bei großen Operationen im Bereich des Bauchs, der Blutgefäße und des Brustkorbs angewendet werden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor EXPAREL liposomal bei Ihnen angewendet wird,

- wenn Sie eine Herzerkrankung haben

- wenn Sie eine Leber- oder Nierenerkrankung haben

Die Anwendung von EXPAREL liposomal kann zu einem vorübergehenden Empfindungs- oder Bewegungsverlust führen. Ihre Fähigkeit, Dinge zu fühlen oder sich normal zu bewegen, kann bis zu 5 Tage nach der Anwendung des Arzneimittels verändert sein.

Die folgenden Zustände wurden gelegentlich bei der Anwendung anderer Lokalanästhetika berichtet:

- Allergische Reaktionen

In seltenen Fällen können allergische Reaktionen auftreten, nachdem ein Lokalanästhetikum verabreicht wurde. Zu den Anzeichen allergischer Reaktionen, auf die Sie achten sollten, gehören Nesselausschlag oder Hautausschlag, Schwellungen um Augen, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden, Schwindelgefühl oder Ohnmacht oder Fieber. **Suchen Sie dringend einen Arzt auf**, wenn Sie eines dieser Symptome nach einer Behandlung mit EXPAREL liposomal bemerken, da diese Reaktionen in seltenen Fällen lebensbedrohlich werden können (siehe auch Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage).

- Neurologische Beschwerden

Gelegentlich kann auch eine Toxizität des zentralen Nervensystems auftreten. Frühe Anzeichen dafür können sein: Unruhe, Angst, Schwierigkeiten beim Sprechen, Benommenheit, Übelkeit oder Erbrechen, taubes Gefühl und Kribbeln in Mund und Lippen, metallischer Geschmack, Tinnitus (d. h. Ohrgeräusch), Schwindelgefühl, verschwommenes Sehen, Zittern oder Zucken, Depression, Schläfrigkeit. **Suchen Sie dringend einen Arzt auf**, wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, nachdem Sie EXPAREL liposomal erhalten haben. Schwerwiegendere Nebenwirkungen einer Überdosierung von Bupivacain sind Anfälle (Krämpfe), Verlust des Bewusstseins und Herzinfarkt (siehe auch Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage).

- Herz-Kreislauf-Beschwerden

Auch Herz-Kreislauf-Beschwerden können gelegentlich nach der Anwendung von Lokalanästhetika auftreten. Zu den Anzeichen, auf die Sie achten müssen, gehören: anormaler/unregelmäßiger Herzschlag, niedriger Blutdruck, Ohnmacht, Schwindelgefühl oder Benommenheit, Ermüdung, Kurzatmigkeit oder Brustkorbschmerz. Manchmal kann auch ein Herzinfarkt auftreten. **Suchen Sie dringend einen Arzt auf**, wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, nachdem Sie EXPAREL liposomal erhalten haben (siehe auch Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage).

- Methämoglobinämie

Methämoglobinämie ist eine Störung des Blutes, die die roten Blutkörperchen beeinträchtigt. Diese Störung kann unmittelbar oder einige Stunden nach der Anwendung von Lokalanästhetika auftreten. Zu den Anzeichen und Symptomen, auf die Sie achten sollten, gehören: blasse oder graublaue Haut, Kurzatmigkeit, Benommenheit oder Ohnmacht, Verwirrtheit, Herzklopfen oder Brustkorbschmerz. **Suchen Sie dringend einen Arzt auf**, wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, nachdem Sie EXPAREL liposomal erhalten haben. Eine Methämoglobinämie kann manchmal auch schwerwiegendere Symptome wie unregelmäßigen Herzschlag, Krampfanfälle, Koma und sogar Tod verursachen (siehe auch Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage).

- Chondrolyse

Bei Patienten, die eine Infusion von Lokalanästhetika in ein Gelenk erhielten, wurde eine Chondrolyse (Abbau von Knorpel in Knochengelenken) beobachtet. Exparel liposomal darf nicht für Infusionen in Gelenke angewendet werden.

### **Kinder und Jugendliche**

EXPAREL liposomal ist nicht zur Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren bestimmt, um Schmerzen bei kleinen bis mittelgroßen Operationswunden zu lindern. Die Anwendung dieses Arzneimittels ist in dieser Altersgruppe nicht untersucht worden.

EXPAREL liposomal ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bestimmt, um Schmerzen in einem bestimmten Körperteil nach einer Operation (z. B. Knie- oder Schultergelenkoperation) zu lindern. Die Anwendung dieses Arzneimittels ist in dieser Altersgruppe nicht untersucht worden.

### **Anwendung von EXPAREL liposomal zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen oder kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben.

Die gleichzeitige Einnahme bestimmter Arzneimittel kann schädlich sein. Informieren Sie Ihren Arzt insbesondere, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Nitrate/Nitrite - Nitroglycerin, Nitroprussid, Stickstoffmonoxid, Distickstoffmonoxid
- Lokalanästhetika - Benzocain, Lidocain, Bupivacain, Mepivacain, Tetracain, Prilocain, Procain, Articain, Ropivacain
- Antiarrhythmika – Arzneimittel zur Behandlung eines unregelmäßigen Herzschlags (Arrhythmie), wie Lidocain und Mexiletin
- Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen - Cyclophosphamid, Flutamid, Rasburicase, Isofamid, Hydroxycarbamid
- Antibiotika - Dapson, Sulfonamide, Nitrofurantoin, Paraaminosalicylsäure
- Antimalariamittel - Chloroquin, Primaquin, Chinin
- Antikonvulsiva - Phenytoin, Natriumvalproat, Phenobarbital
- Sonstige Arzneimittel – Paracetamol, Metoclopramid (zur Behandlung von Magenbeschwerden und Übelkeit), Sulfasalazin (zur Behandlung von Entzündungen), Povidon-Jod (topisches Antiseptikum).

Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich bei einem dieser Arzneimittel nicht sicher sind.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Die Anwendung von EXPAREL liposomal während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird **NICHT** empfohlen. Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

EXPAREL liposomal geht in sehr geringem Maße in die Muttermilch über und könnte schwerwiegende Nebenwirkungen bei Ihrem Kind verursachen. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie Ihr Kind stillen. Er oder sie wird entscheiden, ob Sie das Stillen unterbrechen sollten oder ob Sie dieses Arzneimittel nicht erhalten sollten.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

EXPAREL liposomal kann Ihre Fähigkeit, Dinge zu fühlen oder sich normal zu bewegen, bis zu 5 Tage nach der Verabreichung des Arzneimittels beeinträchtigen. Sie sollten kein Fahrzeug führen

und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie eine dieser Nebenwirkungen bei sich feststellen.

### **EXPAREL liposomal enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 21 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) in jeder 10-ml-Durchstechflasche und 42 mg in jeder 20-ml-Durchstechflasche. Dies entspricht 1,1% bzw. 2,1% der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

### **3. Wie wird EXPAREL liposomal bei Ihnen angewendet?**

EXPAREL liposomal wird Ihnen vom Arzt während der Operation verabreicht.

Die empfohlene Dosis, die Ihnen verabreicht wird, wird von Ihrem Arzt festgelegt. Sie hängt von der Art der Schmerzlinderung ab, die Sie benötigen, und von dem Körperteil, in den das Arzneimittel injiziert wird. Sie hängt auch von der Größe der Operationsstelle und Ihrer körperlichen Verfassung ab.

EXPAREL liposomal wird Ihnen als Injektion verabreicht. Ihr Arzt wird EXPAREL liposomal an einer der folgenden Stellen injizieren:

- an der Operationsstelle
- in der Nähe der Nerven, die den operierten Körperbereich versorgen.

#### **Wenn Sie eine größere Menge EXPAREL liposomal erhalten haben, als Sie sollten**

EXPAREL liposomal ist für die Anwendung durch geschulte Ärzte vorgesehen, die Ihren Blutdruck, die Herzfrequenz, Atemfrequenz und den Bewusstseinszustand überprüfen und auf Anzeichen überwachen, die darauf hinweisen, dass Sie nach der Verabreichung von EXPAREL liposomal zu viel Bupivacain erhalten haben.

**Suchen Sie dringend einen Arzt auf**, wenn Sie nach der Verabreichung von EXPAREL liposomal eine der unten genannten Nebenwirkungen bemerken (siehe auch Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage). Dies sind Anzeichen dafür, dass Sie zu viel Bupivacain erhalten haben.

- Krampfanfälle (Konvulsionen)
- Verlust des Bewusstseins
- Ruhelosigkeit oder Angst
- Schwierigkeiten beim Sprechen
- Schwindelgefühl oder Benommenheit
- Übelkeit oder Erbrechen
- Taubes Gefühl und Kribbeln in Mund und Lippen
- verändertes Sehen, Hören oder Geschmackempfinden
- Zittern oder Zucken
- Benommenheit, Verwirrtheit oder verminderte Aufmerksamkeit
- erhöhter oder verminderter Blutdruck
- erhöhte oder verminderte Herzfrequenz

#### **Wenn Sie eine Dosis von EXPAREL liposomal verpasst haben**

Es ist unwahrscheinlich, dass eine Dosis vergessen wird. EXPAREL liposomal wird Ihnen vom Arzt nur einmal (während der Operation) verabreicht.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Suchen Sie dringend einen Arzt auf**, wenn bei Ihnen eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt, die bei der Anwendung anderer Lokalanästhetika berichtet wurden (siehe Abschnitt 2):

- anormaler/unregelmäßiger Herzschlag, niedriger Blutdruck, Ohnmacht, Schwindelgefühl oder Benommenheit, Ermüdung, Kurzatmigkeit, Brustkorbschmerz, Herzstillstand (Symptome einer Herz-Kreislauf-Reaktion).
- Unruhe, Angst, Schwierigkeiten beim Sprechen, Benommenheit, Übelkeit (Nausea) oder Erbrechen, taubes Gefühl und Kribbeln in Mund und Lippen, metallischer Geschmack, Tinnitus (d. h. Ohrgeräusch), Schwindelgefühl, verschwommenes Sehen, Zittern oder Zucken, Depression, Schläfrigkeit, Krampfanfälle (Symptome einer Reaktion des Zentralnervensystems).
- Nesselausschlag oder Hautausschlag, Schwellungen um Augen, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden, Herzrasen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindelgefühl oder Ohnmacht oder Fieber (Symptome einer allergischen Reaktion).
- blasse oder graublaue Haut, Kurzatmigkeit, Benommenheitsgefühl oder Ohnmacht, Verwirrtheit, Herzklopfen, Brustkorbschmerz, unregelmäßiger Herzschlag, Krampfanfälle oder Koma (Symptome einer Methämoglobinämie).

#### Weitere mögliche Nebenwirkungen:

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- verändertes Geschmackempfinden
- Verstopfung
- Übelkeit oder Erbrechen
- Gefühlsverlust im Mund

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Hitzegefühl
- Blutergüsse am ganzen Körper oder Stürze
- anormale Blutwerte
- Schmerz in den Gelenken
- verminderte Beweglichkeit oder unwillkürliche/unkontrollierte Körperbewegungen
- Verletzung, Schmerzen, Spasmen, Zucken oder Muskelschwäche
- Brennen
- Kopfschmerz
- Gefühlsverlust
- juckende Haut oder Hautreizung

**Selten** (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen):

- abdominale Beschwerden, Blähungen oder Verdauungsstörung
- Durchfall
- Mundtrockenheit, Schwierigkeiten oder Schmerzen beim Schlucken
- Juckreiz im Mund
- übermäßige Speichelproduktion
- Schüttelfrost

- Schmerzen (im Bauch, an der Wundstelle, in Muskeln, Leiste, Händen oder Füßen)
- Schwellung der Fußknöchel Füße, Beine oder Gelenke
- Gelenksteifigkeit
- anormales EKG
- Bluten aus dem After, gewöhnlich mit dem Stuhl
- Ermüdung
- partielle Lähmung
- Atembeschwerden
- Rötung der Haut um die Wundstelle
- Komplikationen (z. B. Rötung, Schwellung, Schmerz) an der Wundstelle
- übermäßiges Schwitzen
- Nagelverfärbung

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Unfähigkeit zu urinieren (d. h. die Blase vollständig oder teilweise zu entleeren)
- Exparel liposomal wirkt nicht.

Einige der oben genannten Nebenwirkungen können bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren häufiger auftreten.

### **Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren**

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Anämie

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Gefühl des Kribbelns
- Hörverlust
- schnelles Atmen
- verzögertes Erwachen aus der Anästhesie

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist EXPAREL liposomal aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Durchstechflasche nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Ungeöffnete versiegelte Durchstechflaschen mit EXPAREL liposomal können auch bis zu 30 Tage lang bei Raumtemperatur (unter 25 °C) gelagert werden. Die Durchstechflaschen sollten nicht erneut im Kühlschrank gelagert werden.

### Nach Anbruch

Die chemische und physikalische Stabilität von EXPAREL liposomal nach Anbruch, aus Durchstechflaschen entnommen und in Polypropylen-Spritzen umgefüllt, wurde bei Lagerung im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) für 48 Stunden oder bei Lagerung bei Raumtemperatur (unter 25 °C) für 6 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Depot-Injektionsdispersion sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Sofern das Öffnen nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist die Depot-Injektionsdispersion nicht länger als 24 Stunden bei 2°C bis 8°C aufzubewahren.

### Nach der Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität von EXPAREL liposomal nach Mischung mit anderen Bupivacain-Formulierungen, wurde bei Lagerung bei Raumtemperatur (unter 25 °C) für 24 Stunden nachgewiesen. Nach der Mischung mit Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Ringer-Laktat-Lösung wurde die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung bei Lagerung im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) und bei Raumtemperatur (unter 25 °C) für 4 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, dass aufgrund des bei der Verdünnung angewendeten Verfahrens das Risiko einer mikrobiellen Kontaminierung ausgeschlossen werden kann. Wenn die Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung der gebrauchsfertigen Zubereitung verantwortlich.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was EXPAREL liposomal enthält**

Der Wirkstoff ist Bupivacain.

Jeder ml enthält 13,3 mg liposomales Bupivacain in einer Depot-Injektionsdispersion.

Jede Durchstechflasche mit 10 ml Injektionsdispersion enthält 133 mg Bupivacain als freie Base.

Jede Durchstechflasche mit 20 ml Depot-Injektionsdispersion enthält 266 mg Bupivacain als freie Base.

Die sonstigen Bestandteile sind: Colfoscerilerucat (DEPC), 1-(1,2-Dipalmitoyl-3-*sn*-phosphatidyl)glycerol (DPPG), Cholesterol zur parenteralen Anwendung, Tricaprilin, Natriumchlorid, Phosphorsäure und Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie EXPAREL liposomal aussieht und Inhalt der Packung**

EXPAREL liposomal ist eine weiße bis grauweiße Depot-Injektionsdispersion.

Es ist in 10-ml- oder 20-ml-Durchstechflaschen aus Glas zur einmaligen Anwendung mit einem grauen Butyl-Gummistopfen mit Ethylentetrafluoroethylen-Oberfläche und einem FTU- (Flip-Tear-up) Verschluss aus Aluminium/Polypropylen erhältlich.

Jede Packung enthält 4 oder 10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Pacira Ireland Ltd  
Unit 13  
Classon House  
Dundrum Business Park



Dundrum,  
Dublin 14  
D14W9Y3  
Irland

### **Hersteller**

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

### **Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

---

### **Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

Wichtig: Bitte lesen Sie vor der Anwendung die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

Jede Durchstechflasche mit EXPAREL liposomal ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Ungeöffnete Durchstechflaschen mit EXPAREL liposomal im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Versiegelte, ungeöffnete Durchstechflaschen mit EXPAREL liposomal können auch bis zu 30 Tage lang bei Raumtemperatur (unter 25 °C) gelagert werden. Die Durchstechflaschen sollten nicht erneut im Kühlschrank gelagert werden.

#### Nach Anbruch

Die chemische und physikalische Stabilität von EXPAREL liposomal nach Anbruch, aus Durchstechflaschen entnommen und in Polypropylen-Spritzen umgefüllt, wurde bei Lagerung im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) für 48 Stunden oder bei Lagerung bei Raumtemperatur (unter 25 °C) für 6 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte Depot-Injektionsdispersion sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich, Sofern das Öffnen nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist die Depot-Injektionsdispersion nicht länger als 24 Stunden bei 2°C bis 8°C aufzubewahren.

#### Nach der Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität von EXPAREL liposomal nach Mischung mit anderen Bupivacain-Formulierungen, wurde bei Lagerung bei Raumtemperatur (unter 25 °C) für 24 Stunden nachgewiesen. Nach der Mischung mit Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Ringer-Laktat-Lösung wurde die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung bei Lagerung im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) und bei Raumtemperatur (unter 25 °C) für 4 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertigen Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, dass aufgrund des bei der Verdünnung angewendeten Verfahrens das Risiko einer mikrobiellen Kontaminierung ausgeschlossen werden kann. Wenn die Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung der gebrauchsfertigen Zubereitung verantwortlich.

Die Durchstechflaschen mit EXPAREL liposomal müssen vor der Anwendung optisch überprüft werden. Unmittelbar vor der Entnahme sollten sie vorsichtig umgedreht werden, um die Partikel in der Dispersion wieder zu suspendieren. Falls sich der Inhalt der Durchstechflasche abgesetzt hat, kann mehrmaliges Umdrehen erforderlich sein.

EXPAREL liposomal ist zur Anwendung als Einzeldosis bestimmt. Die Höchstdosis darf 266 mg (20 ml) nicht übersteigen. Die empfohlene Dosis für die lokale Infiltration richtet sich nach der Größe der Operationsstelle, dem zur Abdeckung des Bereichs erforderlichen Volumen und individuellen Patientenfaktoren, die die Sicherheit eines Amid-Lokalanästhetikums beeinflussen können (siehe Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

EXPAREL liposomal kann in der gebrauchsfertigen Dispersion verabreicht werden oder mit Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9%) oder Ringer-Laktat-Lösung bis auf eine Konzentration von 0,89 mg/ml verdünnt (d. h. Volumenverdünnung 1:14) werden. EXPAREL liposomal darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt und nicht mit Wasser oder anderen hypotonen Mitteln verdünnt werden, da dies zu einer Zerstörung der liposomalen Partikel führt.

EXPAREL liposomal ist eine liposomale Zubereitung und sollte nicht wechselweise mit anderen Bupivacain-Formulierungen verwendet werden. Bupivacainhydrochlorid (Formulierungen mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) und EXPAREL liposomal können gleichzeitig in derselben Spritze verabreicht werden, solange das Verhältnis der Milligramm-Dosis der Bupivacain-Lösung zu EXPAREL liposomal 1:2 nicht überschreitet. Die gemeinsam verabreichte Gesamtmenge von Bupivacainhydrochlorid und EXPAREL liposomal sollte bei Erwachsenen 400 mg Äquivalente von Bupivacainhydrochlorid nicht überschreiten. Die Bupivacain-Menge in EXPAREL liposomal wird als freie Base von Bupivacain ausgedrückt. Bei der Berechnung der Gesamtdosis Bupivacain zur gemeinsamen Anwendung sollte daher die Bupivacain-Menge aus EXPAREL liposomal in das Äquivalent von Bupivacainhydrochlorid umgerechnet werden, indem die EXPAREL liposomal-Dosis mit einem Faktor von 1,128 multipliziert wird.

Bei der gemeinsamen Anwendung von EXPAREL liposomal und Bupivacainhydrochlorid ist Vorsicht geboten, insbesondere bei der Verabreichung in stark vaskularisierte Bereiche, in denen die systemische Resorption voraussichtlich höher ist (siehe Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

EXPAREL liposomal kann im Abstand von mindestens 20 Minuten nach einer Verabreichung von Lidocain verabreicht werden.

Bei der Anwendung eines topischen Antiseptikums wie Povidon-Jod sollte die Stelle getrocknet sein, bevor EXPAREL liposomal in die Stelle verabreicht wird. EXPAREL liposomal sollte nicht mit Antiseptika wie Povidon-Jod in einer Lösung in Kontakt kommen.

EXPAREL liposomal sollte langsam (im Allgemeinen 1 bis 2 ml pro Injektion) mithilfe einer 25-Gauge-Nadel oder einer Nadel mit größerem Lumen injiziert werden, wenn klinisch angemessen, unter häufiger Aspiration an der Operationsstelle, um auf Blut zu prüfen und das Risiko einer versehentlichen intravaskulären Injektion zu minimieren.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.