

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

EXPAREL liposomal 133 mg/10 mL ενέσιμη διασπορά παρατεταμένης αποδέσμευσης
EXPAREL liposomal 266 mg/20 mL ενέσιμη διασπορά παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε mL περιέχει 13,3 mg βουπιβακαΐνη σε διασπορά πολυδιαμερισματικών λιποσωμάτων.

Κάθε φιαλίδιο των 10 mL ενέσιμης διασποράς παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 133 mg βουπιβακαΐνης.

Κάθε φιαλίδιο των 20 mL ενέσιμης διασποράς παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 266 mg βουπιβακαΐνης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

- Κάθε φιαλίδιο των 10 mL περιέχει 21 mg νατρίου.
- Κάθε φιαλίδιο των 20 mL περιέχει 42 mg νατρίου

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμη διασπορά παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Λευκή έως υπόλευκη υδατική λιποσωμική διασπορά.

Η ενέσιμη διασπορά παρατεταμένης αποδέσμευσης έχει pH μεταξύ 5,8 και 7,8 και είναι ισοτονική (δηλ. 260 - 330 mOsm/kg).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το EXPAREL liposomal ενδείκνυται (βλ. παράγραφο 5.1):

- σε ενήλικες ως αποκλεισμός του βραχιονίου πλέγματος ή αποκλεισμός του μηριαίου νεύρου για τη θεραπεία του μετεγχειρητικού πόνου.
- σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 6 ετών ή άνω ως περιοχικός αποκλεισμός για τη θεραπεία σωματικού μετεγχειρητικού πόνου σε μικρού έως μεσαίου μεγέθους χειρουργικά τραύματα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το EXPAREL liposomal θα πρέπει να χορηγείται σε περιβάλλον όπου υπάρχει διαθέσιμο εκπαιδευμένο προσωπικό και κατάλληλος εξοπλισμός ανάνηψης για την άμεση αντιμετώπιση ασθενών οι οποίοι παρουσιάζουν αποδείξεις νευρολογικής ή καρδιακής τοξικότητας.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του EXPAREL liposomal σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 6 ετών ή άνω βασίζεται στους ακόλουθους παράγοντες:

- Μέγεθος του χειρουργικού πεδίου

- Απαιτούμενος όγκος για την κάλυψη της περιοχής
- Μεμονωμένοι παράγοντες ασθενών

Δεν πρέπει να γίνει υπέρβαση της μέγιστης δοσολογίας των 266 mg (20 mL μη αραιωμένου φαρμάκου).

Περιοχικός αποκλεισμός (διήθηση γύρω από χειρουργικά τραύματα μικρού έως μεσαίου μεγέθους)

- Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκτομή του βλαισού μεγάλου δακτύλου, χορηγήθηκαν συνολικά 106 mg (8 mL) EXPAREL liposomal, με 7 mL να διηθούνται στους ιστούς που περιβάλλουν την οστεοτομία και 1 mL να διηθείται στον υποδόριο ιστό.
- Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αιμορροϊδεκτομή, συνολικά 266 mg (20 mL) EXPAREL liposomal αραιώθηκαν με 10 mL φυσιολογικού ορού, για συνολικά 30 mL, χωρισμένα σε έξι κλάσματα των 5 mL, ενέθηκαν μέσω οπτικής αναπαράστασης του σφιγκτήρα του πρωκτού σαν ρολόι και διηθήθηκε αργά ένα κλάσμα σε κάθε ένα από τους ζυγούς αριθμούς προκειμένου να προκληθεί περιοχικός αποκλεισμός.
- Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω, το EXPAREL liposomal πρέπει να χορηγείται σε δόση έως και 4 mg/kg (η μέγιστη να μην υπερβαίνει τα 266 mg). Το EXPAREL liposomal είτε μπορεί να χορηγηθεί «ως έχει» ή να διογκωθεί με φυσιολογικό ορό (0,9%) για να αυξηθεί ο όγκος μέχρι την τελική συγκέντρωση των 0,89 mg/mL (δηλ. αραιώση 1:14 κατά όγκο). Ο συνολικός όγκος διαστολής θα εξαρτηθεί από το μήκος της τομής. Παραδείγματα παρατίθενται στην παράγραφο 6.6.

Αποκλεισμός περιφερικών νεύρων (μηριαίο και βραχιόνιο πλέγμα)

- Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική γόνατος (ΟΑΓ), συνολικά 266 mg (20 mL) EXPAREL liposomal χορηγήθηκαν ως αποκλεισμός του μηριαίου νεύρου.
- Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική ώμου ή αποκατάσταση του στροφικού τενοντίου πετάλου, συνολικά 133 mg (10 mL) EXPAREL liposomal αραιώθηκαν με 10 mL φυσιολογικού ορού, για συνολικά 20 mL, και χορηγήθηκαν ως αποκλεισμός του βραχιονίου πλέγματος.

Συγχορήγηση με άλλα τοπικά αναισθητικά

Οι τοξικές επιδράσεις των τοπικών αναισθητικών είναι αθροιστικές και η συγχορήγησή τους, λαμβάνοντας υπόψη τη δόση του τοπικού αναισθητικού και του παρατεταμένου φαρμακοκινητικού προφίλ του EXPAREL liposomal, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή συμπεριλαμβάνοντας παρακολούθηση για νευρολογικές και καρδιαγγειακές επιδράσεις που σχετίζονται με τη συστηματική τοξικότητα των τοπικών αναισθητικών. Βλέπε παράγραφο 4.5.

Το EXPAREL liposomal είναι ένα λιποσωμικό παρασκεύασμα και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται εναλλάξιμα με άλλα σκευάσματα βουπιβακαΐνης. Η υδροχλωρική βουπιβακαΐνη (σκευάσματα άμεσης απελευθέρωσης) και το EXPAREL liposomal μπορούν να χορηγούνται ταυτόχρονα στην ίδια σύριγγα εφόσον ο λόγος της δόσης σε χιλιοστόγραμμα του διαλύματος βουπιβακαΐνης προς EXPAREL liposomal δεν υπερβαίνει το 1:2. Εάν προετοιμάζετε ένα μίγμα, η συνολική ποσότητα της βουπιβακαΐνης που χρησιμοποιείται (EXPAREL liposomal + HCl βουπιβακαΐνη) δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα ισοδύναμα των 400 mg HCl βουπιβακαΐνης σε ενήλικες. Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 4.4.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας 65 ετών ή άνω)

Προσοχή θα πρέπει να δίνεται στην επιλογή δόσης του EXPAREL liposomal σε ηλικιωμένους ασθενείς επειδή η βουπιβακαΐνη είναι γνωστό ότι απεκκρίνεται σημαντικά από τους νεφρούς, και ο κίνδυνος τοξικών αντιδράσεων στη βουπιβακαΐνη μπορεί να είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας, ωστόσο, δεν μπορεί να

αποκλειστεί μεγαλύτερη ευαισθησία σε ορισμένα πιο ηλικιωμένα άτομα (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Ο κίνδυνος πτώσεων ενδέχεται να αυξάνει για ηλικιωμένους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η βουπιβακαΐνη ή οι μεταβολίτες της είναι γνωστό ότι απεκκρίνονται σημαντικά από τους νεφρούς, και ο κίνδυνος τοξικών αντιδράσεων μπορεί να είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία. Η διαταραγμένη νεφρική λειτουργία θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την επιλογή της δόσης του EXPAREL liposomal (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η βουπιβακαΐνη μεταβολίζεται από το ήπαρ. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία 5-6 κατά Child-Pugh) ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία 7-9 κατά Child-Pugh). Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για σύσταση της χρήσης του EXPAREL liposomal σε ασθενείς με σοβαρή (βαθμολογία ≥ 10 κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το EXPAREL liposomal μπορεί να χορηγηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω σε δόση 4 mg/kg (η μέγιστη να μην υπερβαίνει τα 266 mg) για χρήση ως περιοχικός αποκλεισμός μονής δόσης για τη θεραπεία σωματικού μετεγχειρητικού πόνου σε μικρού έως μεσαίου μεγέθους χειρουργικά τραύματα.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του EXPAREL liposomal δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί για τη χορήγηση ως περιοχικού αποκλεισμού σε παιδιά ηλικίας 1 έως μικρότερης των 6 ετών, ούτε ως αποκλεισμού νεύρου σε παιδιά ηλικίας 1 έως μικρότερης των 18 ετών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Το EXPAREL liposomal δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους επειδή τα νεογνά και τα βρέφη έχουν μειωμένη ικανότητα να μεταβολίζουν τα αναισθητικά λόγω του ανώριμου ηπατικού συστήματος.

Τρόπος χορήγησης

Το EXPAREL liposomal ενδείκνυται για χορήγηση μέσω διήθησης ή περινευρική χρήση μόνο.

Το EXPAREL liposomal ενδείκνυται για χορήγηση μονής δόσης μόνο.

Το EXPAREL liposomal θα πρέπει να ενίεται αργά (γενικά 1 έως 2 ml ανά ένεση) με συχνή αναρρόφηση όταν είναι κλινικά κατάλληλο, για τον έλεγχο τυχόν αίματος και προκειμένου να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος ακούσιας ενδαγγειακής ένεσης.

Το EXPAREL liposomal πρέπει να χορηγείται με μια βελόνα 25 gauge ή μεγαλύτερου διαμετρήματος προκειμένου να διατηρηθεί η δομική ακεραιότητα των λιποσωμικών σωματιδίων της βουπιβακαΐνης.

Για οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Υπερευαισθησία σε τοπικά αναισθητικά φαρμακευτικά προϊόντα αμιδικού τύπου.
- Η αναισθησία παρατραχηλικού αποκλεισμού στη μαιευτική λόγω κινδύνου εμβρυικής βραδυκαρδίας ή θανάτου.
- Ενδαγγειακή χορήγηση.

- Ενδοαρθρική χορήγηση (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια δεν έχουν τεκμηριωθεί σε μείζονες κοιλιακές, αγγειακές και θωρακικές χειρουργικές επεμβάσεις.

Συστηματική τοξικότητα τοπικών αναισθητικών (LAST)

Καθώς υπάρχει ενδεχόμενος κίνδυνος σοβαρής μορφής απειλητικών για τη ζωή ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη χορήγηση βουπιβακαΐνης, οποιοδήποτε προϊόν περιέχει βουπιβακαΐνη θα πρέπει να χορηγείται σε περιβάλλον όπου υπάρχει διαθέσιμο εκπαιδευμένο προσωπικό και εξοπλισμός για την άμεση αντιμετώπιση ασθενών οι οποίοι παρουσιάζουν αποδείξεις νευρολογικής ή καρδιακής τοξικότητας.

Προσεκτική και συνεχής παρακολούθηση των καρδιαγγειακών και αναπνευστικών (επάρκεια αερισμού) ζωτικών σημείων και της κατάστασης συνείδησης του ασθενούς θα πρέπει να πραγματοποιείται μετά από ένεση βουπιβακαΐνης. Ανησυχία, άγχος, ασυνάρτητος λόγος, τάση λιποθυμίας, μούδιασμα και μυρμηκίαση του στόματος και των χειλέων, μεταλλική γεύση, εμβοές, ζάλη, θολή όραση, τρόμος, δεσμιδώσεις, καταστολή, ή υπνηλία μπορεί να είναι πρώιμα προειδοποιητικά σημεία τοξικότητας του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Οι τοξικές συγκεντρώσεις τοπικών αναισθητικών στο αίμα καταστέλλουν την καρδιακή αγωγιμότητα και ερεθιστότητα, γεγονός που ενδέχεται να οδηγήσει σε κολποκοιλιακό αποκλεισμό, κοιλιακή αρρυθμία, και καρδιακή ανακοπή, που μπορεί να είναι θανατηφόρα. Επιπλέον, οι τοξικές συγκεντρώσεις τοπικών αναισθητικών στο αίμα καταστέλλουν τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και προκαλούν περιφερική αγγειοδιαστολή, οδηγώντας σε μειωμένη καρδιακή παροχή και αρτηριακή πίεση.

Οξεία επείγοντα περιστατικά λόγω νευρολογικής ή καρδιαγγειακής τοξικότητας από τοπικά αναισθητικά γενικά σχετίζονται με υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα που παρουσιάζονται κατά τη θεραπευτική χρήση τοπικών αναισθητικών ή λόγω μη επιδιωκόμενης ενδαγγειακής ένεσης διαλύματος τοπικού αναισθητικού (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.9).

Η ένεση πολλαπλών δόσεων βουπιβακαΐνης και άλλων προϊόντων που περιέχουν αμίδια μπορεί να προκαλέσει σημαντικές αυξήσεις στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα με κάθε επαναλαμβανόμενη δόση λόγω αργής συσσώρευσης της δραστικής ουσίας ή των μεταβολιτών της ή λόγω αργής μεταβολικής αποδόμησης. Η ανοχή σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο αίμα ποικίλλει ανάλογα με την κατάσταση του ασθενούς.

Πιθανές περιπτώσεις LAST έχουν παρατηρηθεί στη μετεγκριτική περίοδο. Παρόλο που η πλειονότητα με καταγεγραμμένο χρόνο έως την έναρξη παρατηρήθηκε εντός χρόνου μικρότερου της 1 ώρας από τη χορήγηση του EXPAREL liposomal, αναφέρθηκε ένας μικρός αριθμός με χρόνο έως την έναρξη μεγαλύτερο των 24 ωρών. Καμία συσχέτιση περιπτώσεων πιθανής LAST με χειρουργική διαδικασία ή οδό χορήγησης δεν βρέθηκε με το EXPAREL liposomal, αλλά επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσεων EXPAREL liposomal, υπερδοσολογία, ή ταυτόχρονη χρήση με άλλα τοπικά αναισθητικά ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο LAST (βλ. παράγραφο 4.5).

Νευρολογικές επιδράσεις

Οι αντιδράσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος χαρακτηρίζονται από διέγερση ή/και καταστολή. Ανησυχία, άγχος, ζάλη, εμβοές, θολή όραση, ή τρόμος ενδέχεται να παρουσιαστεί, πιθανώς πριν από σπασμούς. Ωστόσο, η διέγερση μπορεί να είναι παροδική ή απύσχα, με την καταστολή να είναι η πρώτη εκδήλωση μιας ανεπιθύμητης ενέργειας. Αυτό μπορεί γρήγορα να ακολουθείται από υπνηλία που συγχωνεύεται με απώλεια συνείδησης και αναπνευστική ανακοπή. Άλλες επιδράσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος μπορεί να περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, ρίγη, και συστολή της

κόρης. Η επίπτωση των σπασμών που σχετίζονται με τη χρήση τοπικών αναισθητικών ποικίλλει με τη διαδικασία που χρησιμοποιείται και τη συνολική δόση που χορηγείται.

Οι νευρολογικές επιδράσεις έπειτα από περιοχικό αποκλεισμό μπορεί να περιλαμβάνουν εμμένουσα αναισθησία, παραισθήσεις, αδυναμία, και παράλυση, που όλες μπορεί να έχουν αργή, ατελή, ή μη ανάρρωση.

Διαταραχή της καρδιαγγειακής λειτουργίας

Η βουπιβακαΐνη θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με διαταραγμένη καρδιαγγειακή λειτουργία επειδή ενδέχεται να είναι λιγότερο ικανοί να αντισταθμίσουν τις λειτουργικές αλλαγές που σχετίζονται με την παράταση της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας που παράγεται από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η βουπιβακαΐνη μεταβολίζεται από το ήπαρ, επομένως θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική νόσο. Οι ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης τοξικών συγκεντρώσεων στο πλάσμα λόγω της ανικανότητάς τους να μεταβολίζουν φυσιολογικά τα τοπικά αναισθητικά. Η αυξημένη παρακολούθηση για συστηματική τοξικότητα τοπικών αναισθητικών θα πρέπει να μελετάται σε άτομα με μέτρια έως σοβαρή ηπατική νόσο (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Μόνο το 6% της βουπιβακαΐνης απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα. Οι μεταβολίτες της βουπιβακαΐνης είναι γνωστό ότι απεκκρίνονται εκτενώς από τους νεφρούς. Η απέκκριση στα ούρα επηρεάζεται από την αιμάτωση της ουροφόρου οδού και παράγοντες που επηρεάζουν των pH των ούρων. Η οξίνιση των ούρων επισπεύδει τη νεφρική αποβολή των τοπικών αναισθητικών. Διάφορες φαρμακοκινητικές παράμετροι των τοπικών αναισθητικών μπορεί να μεταβληθούν σημαντικά από την παρουσία νεφρικής νόσου, παράγοντες που επηρεάζουν το pH των ούρων, και τη νεφρική αιματική ροή. Επομένως, ο κίνδυνος τοξικών αντιδράσεων σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Αντιδράσεις αλλεργικού τύπου μπορεί σπανίως να παρουσιαστούν ως αποτέλεσμα υπερευαισθησίας στο τοπικό αναισθητικό ή σε άλλα συστατικά του σκευάσματος. Αυτές οι αντιδράσεις χαρακτηρίζονται από σημεία όπως κνίδωση, κνησμός, ερύθημα, αγγειονευρωτικό οίδημα (συμπεριλαμβάνοντας το λαρυγγικό οίδημα), ταχυκαρδία, πταρμός, ναυτία, έμετος, ζάλη, συγκοπή, υπερβολική εφίδρωση, αυξημένη θερμοκρασία, και πιθανώς συμπτώματα αναφυλακτοειδούς τύπου (συμπεριλαμβάνοντας βαριάς μορφής υπόταση). Έχει αναφερθεί διασταυρούμενη ευαισθησία μεταξύ μελών της ομάδας με τοπικά αναισθητικά αμιδικού τύπου. Τα αλλεργικά συμπτώματα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται συμπτωματικά.

Χονδρόλυση

Οι ενδοαρθρικές εγχύσεις τοπικών αναισθητικών, συμπεριλαμβανομένου του EXPAREL liposomal, έπειτα από αρθροσκοπικές και άλλες χειρουργικές επεμβάσεις αντενδείκνυνται (βλ. παράγραφο 4.3). Έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος για χονδρόλυση σε ασθενείς που έλαβαν τέτοιες εγχύσεις.

Μεθαιμοσφαιριναιμία

Περιπτώσεις μεθαιμοσφαιριναιμίας έχουν αναφερθεί σε σχέση με χρήση τοπικών αναισθητικών. Παρόλο που όλοι οι ασθενείς διατρέχουν κίνδυνο μεθαιμοσφαιριναιμίας, τα βρέφη ηλικίας κάτω των 6 μηνών και οι ασθενείς με ανεπάρκεια αφυδρογονάσης της 6-φωσφογλυκόζης, συγγενή ή ιδιοπαθή

μεθαιμοσφαιριναιμία, καρδιακή ή αναπνευστική επιβάρυνση, ή ταυτόχρονη έκθεση σε οξειδωτικούς παράγοντες ή στους μεταβολίτες τους (βλ. παράγραφο 4.5) είναι πιο επιρρεπείς να αναπτύξουν κλινικές εκδηλώσεις της κατάστασης. Εάν τα τοπικά αναισθητικά πρέπει να χρησιμοποιηθούν σε αυτούς τους ασθενείς, συνιστάται στενή παρακολούθηση για συμπτώματα και σημεία μεθαιμοσφαιριναιμίας.

Τα σημεία και τα συμπτώματα μεθαιμοσφαιριναιμίας μπορεί να παρουσιαστούν αμέσως ή μπορεί να καθυστερήσουν μερικές ώρες μετά την έκθεση και χαρακτηρίζονται από κυανωτικό αποχρωματισμό του δέρματος και μη φυσιολογικό χρωματισμό του αίματος. Τα επίπεδα μεθαιμοσφαιρίνης μπορεί να συνεχίσουν να αυξάνονται, επομένως, απαιτείται άμεση θεραπεία προκειμένου να αποτραπούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες του κεντρικού νευρικού συστήματος και του καρδιαγγειακού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων κρίσεων, κόματος, αρρυθμιών, και θανάτου. Η βουπιβακαΐνη θα πρέπει να διακόπτεται καθώς και οποιοδήποτε άλλο οξειδωτικό φαρμακευτικό προϊόν. Ανάλογα με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων, οι ασθενείς μπορεί να ανταποκρίνονται σε υποστηρικτική φροντίδα (δηλ. οξυγονοθεραπεία, ενυδάτωση). Πιο βαριάς μορφής συμπτώματα μπορεί να απαιτούν θεραπεία με κυανού του μεθυλενίου, αφαιμαξομετάγγιση, ή υπερβαρικό οξυγόνο.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις ειδικές για το EXPAREL liposomal

Διαφορετικά σκευάσματα βουπιβακαΐνης δεν είναι βιοϊσοδύναμα ακόμα κι αν η δοσολογία σε χιλιοστόγραμμα είναι η ίδια. Επομένως, δεν είναι δυνατόν να μετατραπεί η δοσολογία από οποιοδήποτε άλλο σκεύασμα βουπιβακαΐνης στο EXPAREL liposomal και αντιστρόφως. Δεν θα πρέπει να γίνει υποκατάσταση με άλλα προϊόντα που περιέχουν βουπιβακαΐνη.

Συνιστάται προσοχή κατά τη συγχορήγηση EXPAREL liposomal και HCl βουπιβακαΐνης, ιδιαίτερα όταν γίνεται χορήγηση σε εξαιρετικά αγγειοβριθείς περιοχές όπου αναμένεται υψηλότερη συστηματική απορρόφηση. Η ανάμιξη του EXPAREL με άλλα τοπικά αναισθητικά δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά και δεν συνιστάται.

Η χρήση του EXPAREL liposomal ακολουθούμενη από άλλα σκευάσματα βουπιβακαΐνης δεν έχει μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές. Ωστόσο, βάσει της κλινικής κατάστασης, η υδροχλωρική βουπιβακαΐνη μπορεί να χορηγείται, λαμβάνοντας υπόψη τα σχετικά φαρμακοκινητικά προφίλ και τα θέματα του κάθε μεμονωμένου ασθενούς. Όπως με όλα τα τοπικά αναισθητικά, οι γιατροί χρειάζεται να αξιολογούν τον κίνδυνο συστηματικής τοξικότητας του τοπικού αναισθητικού βάσει της συνολικής δόσης όσον αφορά το χρόνο χορήγησης.

Το EXPAREL liposomal δεν έχει αξιολογηθεί για τις ακόλουθες χρήσεις και, επομένως, δεν συνιστάται για αυτούς τους τύπους αναλγησίας ή οδούς χορήγησης:

- επισκληρίδιος
- ενδορραχιαία

Το EXPAREL liposomal δεν συνιστάται για χρήση ως αποκλεισμός του μηριαίου νεύρου εάν η πρώτη κινητοποίηση και η βάρδιση αποτελούν μέρος του σχεδίου αποκατάστασης του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.7). Αισθητική ή/και κινητική απώλεια μπορεί να παρουσιαστούν με τη χρήση του EXPAREL liposomal, ωστόσο, αυτή είναι παροδική και ο βαθμός απώλειας και η διάρκεια ποικίλλουν ανάλογα με τη θέση ένεσης και τη δοσολογία που χορηγήθηκε. Όπως φάνηκε κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, οποιαδήποτε προσωρινή αισθητική ή/και κινητική απώλεια μπορεί να διαρκέσει για έως και 5 ημέρες.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 21 mg νατρίου ανά 10 mL φιαλιδίου και 42 mg νατρίου ανά 20 mL φιαλιδίου, που ισοδυναμεί με 1,1% και 2,1%, αντίστοιχα της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Χρήση του EXPAREL liposomal με άλλα τοπικά αναισθητικά

Η προσθήκη τοπικών αναισθητικών χορηγούμενων εντός 96 ωρών μετά τη χορήγηση του EXPAREL liposomal θα πρέπει να λάβει υπόψη τη συνολική έκθεση στη βουπιβακαΐνη.

Το EXPAREL liposomal θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλα τοπικά αναισθητικά ή δραστικές ουσίες που σχετίζονται δομικά με τα τοπικά αναισθητικά αμιδικού τύπου, π.χ. ορισμένα αντιαρρυθμικά, όπως η λιδοκαΐνη και η μεξιλετίνη, καθώς οι συστηματικές τοξικές επιδράσεις είναι αθροιστικές.

Άλλα προϊόντα βουπιβακαΐνης

Η επίδραση στις φαρμακοκινητικές ή/και φυσικοχημικές ιδιότητες του EXPAREL liposomal όταν συγχωρηγείται HCl βουπιβακαΐνη είναι εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση. Επομένως, η HCl βουπιβακαΐνη μπορεί να χορηγείται ταυτόχρονα στην ίδια σύριγγα εφόσον ο λόγος της δόσης σε χιλιοστόγραμμα του διαλύματος HCl βουπιβακαΐνης προς EXPAREL liposomal δεν υπερβαίνει το 1:2. Η συνολική ποσότητα HCl βουπιβακαΐνης και EXPAREL liposomal όταν συγχωρηγούνται δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα ισοδύναμα των 400 mg HCl βουπιβακαΐνης σε ενήλικες (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

Τοπικά αναισθητικά χωρίς βουπιβακαΐνη

Το EXPAREL liposomal θα πρέπει να αναμιγνύεται μόνο με βουπιβακαΐνη καθώς η ανάμιξη είτε με λιδοκαΐνη, ροπιβακαΐνη ή μεπιβακαΐνη έχει φανεί ότι προκαλεί άμεση απελευθέρωση βουπιβακαΐνης από τα πολυδιαμερισματικά λιποσώματα του συστήματος χορήγησης φαρμάκου. Όταν το EXPAREL liposomal αναμιγνύεται με λιδοκαΐνη, η λιδοκαΐνη δεσμεύεται στα λιποσώματα, οδηγώντας σε άμεση εκτόπιση και απελευθέρωση βουπιβακαΐνης. Αυτή η εκτόπιση μπορεί να αποφευχθεί διασφαλίζοντας ότι το EXPAREL liposomal χορηγείται τουλάχιστον 20 λεπτά μετά τη χορήγηση λιδοκαΐνης. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χορήγηση άλλων τοπικών αναισθητικών πριν από τη χορήγηση του EXPAREL liposomal.

Οξειδωτικά φαρμακευτικά προϊόντα

Οι ασθενείς στους οποίους χορηγούνται τοπικά αναισθητικά μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μεθαιμοσφαιριναιμίας όταν εκτίθενται ταυτόχρονα στα ακόλουθα οξειδωτικά φαρμακευτικά προϊόντα:

- Νιτρικά/Νιτρώδη – νιτρογλυκερίνη, νιτροπρωσσικό, οξείδιο του αζώτου, υποξείδιο του αζώτου
- Τοπικά αναισθητικά – βενζοκαΐνη, λιδοκαΐνη, βουπιβακαΐνη, μεπιβακαΐνη, τετρακαΐνη, πριλοκαΐνη, προκαΐνη, αρτικαΐνη, ροπιβακαΐνη
- Αντινεοπλασματικά φαρμακευτικά προϊόντα – κυκλοφωσφαμίδη, φλουταμίδη, ρασμπουρικάση, ισοφαμίδη, υδροξουρία
- Αντιβιοτικά – δαψόνη, σουλφοναμίδες, νιτροφουραντοΐνη, παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ
- Ανθελονοσιακά – χλωροκίνη, πριμακίνη
- Αντιεπιληπτικά – φαινοτοΐνη, βαλπροϊκό νάτριο, φαινοβαρβιτάλη
- Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα – ακεταμινοφαΐνη, μετοκλοπραμίδη, σουλφαμίδες (π.χ. σουλφασαλαζίνη), κινίνη

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Όταν εφαρμόζεται ένα τοπικό αντισηπτικό όπως ιωδιούχος ποβιδόνη, θα πρέπει να αφήνετε την περιοχή να στεγνώσει προτού χορηγήσετε το EXPAREL liposomal σε αυτό το σημείο. Δεν θα πρέπει να επιτρέπεται στο EXPAREL liposomal να έρθει σε επαφή με αντισηπτικά όπως η ιωδιούχος ποβιδόνη στο διάλυμα (βλ. επίσης παράγραφο 6.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση βουπιβακαΐνης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το EXPAREL liposomal δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

Θηλασμός

Η βουπιβακαΐνη και ο μεταβολίτης της, το πιπεκολοξυλιδίδιο, υπάρχουν στο ανθρώπινο γάλα σε χαμηλά επίπεδα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του στα θηλάζοντα βρέφη ή επιδράσεις του φαρμακευτικού προϊόντος στην παραγωγή γάλακτος. Εξαιτίας του ενδεχομένου σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε θηλάζοντα βρέφη πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με το EXPAREL liposomal, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση του EXPAREL liposomal στη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η βουπιβακαΐνη θα μπορούσε να έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται εκ των προτέρων ότι η λιποσωμική διασπορά βουπιβακαΐνης μπορεί να προκαλέσει παροδική απώλεια της αισθητικής ή της κινητικής λειτουργίας. Η δυναμική απώλεια της αισθητικής ή της κινητικής λειτουργίας με το EXPAREL liposomal είναι παροδική και ποικίλλει σε βαθμό και διάρκεια ανάλογα με τη θέση ένεσης, την οδό χορήγησης (δηλ. περιοχικός αποκλεισμός ή αποκλεισμός νεύρου), και τη δοσολογία που χορηγήθηκε και μπορεί να διαρκέσει έως και 5 ημέρες όπως φάνηκε σε κλινικές δοκιμές.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 5\%$) που σχετίζονται με το EXPAREL liposomal σε κλινικές δοκιμές ήταν δυσγευσία (6,0%) και υπαισθησία στόματος (6,5%).

Οι πιο σημαντικές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το EXPAREL liposomal ήταν συστηματικές τοξικές αντιδράσεις. Οι συστηματικές τοξικές αντιδράσεις συνήθως παρουσιάζονται λίγο μετά τη χορήγηση της βουπιβακαΐνης αλλά ενδέχεται να καθυστερούν σε ορισμένες περιπτώσεις. Βαριά μορφής τοξικότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος λόγω του EXPAREL liposomal μπορεί να οδηγήσει σε σπασμούς ($< 0,001\%$ από δεδομένα μετά την κυκλοφορία στην αγορά). Βαριά καρδιακή τοξικότητα λόγω του EXPAREL liposomal μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή δυσρυθμία (0,7% σε κλινικές δοκιμές), σοβαρή υπόταση (0,7% σε κλινικές δοκιμές), ή/και σε καρδιακή ανακοπή ($< 0,001\%$ από δεδομένα μετά την κυκλοφορία στην αγορά).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε ενήλικες σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το EXPAREL liposomal σε ενήλικες από κλινικές δοκιμές και εποπτεία μετά την κυκλοφορία στην αγορά παρουσιάζονται παρακάτω στον Πίνακα 1 σύμφωνα με την ταξινόμηση κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα κατά MedDRA. Οι συχνότερες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), και μη γνωστές (δεν

μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1 Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου (ΑΕΦ) σε ενήλικες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	Μη γνωστές	Υπερευαισθησία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Σπάνιες	Συγγλυτική κατάσταση, άγχος
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Δυσγευσία
	Όχι συχνές	Κινητική δυσλειτουργία, αισθητική απώλεια, ζάλη, υπνηλία, υπαισθησία, αίσθημα καύσου, κεφαλαλγία
	Σπάνιες	Συγκοπή, μονοπληγία, προσυγκοπή, λήθαργος
	Μη γνωστές	Κρίση, παράλυση
Οφθαλμικές διαταραχές	Σπάνιες	Δυσλειτουργία της όρασης, όραση θαμπή
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Σπάνιες	Διπλακουσία
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	Βραδυκαρδία, ταχυκαρδία
	Σπάνιες	Κολπική μαρμαρυγή, ταχυαρρυθμία, φλεβοκομβική ταχυκαρδία
	Μη γνωστές	Καρδιακή ανακοπή
Αγγειακές διαταραχές	Όχι συχνές	Υπόταση
	Σπάνιες	Υπέρταση, έξαψη
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Σπάνιες	Άπνοια, υποξία, ατελεκτασία, δύσπνοια, στοματοφαρυγγικός πόνος
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές	Έμετος, δυσκοιλιότητα, υπαισθησία στόματος, ναυτία
	Σπάνιες	Αιματοχέσια, δυσφαγία, κοιλιακή διάταση, κοιλιακή δυσφορία, πόνος άνω κοιλιακής χώρας, διάρροια, υπερέκκριση σιέλου, ξηροστομία, δυσπεψία, κνησμός στόματος, παραισθησία στόματος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές	Κνίδωση, γενικευμένος κνησμός, κνησμός, ερεθισμός δέρματος
	Σπάνιες	Φαρμακευτικό εξάνθημα, υπεριδρωσία, ερύθημα, εξάνθημα, δυσχρωματισμός ονύχων
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Όχι συχνές	Μειωμένη κινητικότητα, μυϊκή αδυναμία, μυϊκοί σπασμοί, μυϊκές δεσμιδώσεις, αρθραλγία
	Σπάνιες	Διόγκωση άρθρωσης, πόνος στη βουβωνική χώρα, δυσκαμψία άρθρωσης, μυοσκελετικός θωρακικός πόνος, πόνος στα άκρα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Μη γνωστές	Κατακράτηση ούρων
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Όχι συχνές	Πυρεξία
	Σπάνιες	Περιφερική διόγκωση, μη καρδιακός θωρακικός πόνος, ρίγη, αίσθηση θερμού, πόνος στη θέση ένεσης, πόνος
	Μη γνωστές	Έλλειψη αποτελεσματικότητας
Παρακλινικές εξετάσεις	Όχι συχνές	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη
	Σπάνιες	Ανάσπαση του διαστήματος ST σε ηλεκτροκαρδιογράφημα, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Όχι συχνές	Μώλωπες, μετεγχειρητικό οίδημα, πτώση
	Σπάνιες	Μυϊκή κάκωση, ύγρωμα, επιπλοκή τραύματος, ερύθημα θέσης τομής, εγχειρητικός πόνος
	Μη γνωστές	Συστηματική τοξικότητα τοπικών αναισθητικών (LAST)

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών στον παιδιατρικό πληθυσμό σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το EXPAREL liposomal σε παιδιατρικούς ασθενείς από κλινικές δοκιμές και εποπτεία μετά την κυκλοφορία στην αγορά παρουσιάζονται παρακάτω στον Πίνακα 2 σύμφωνα με την ταξινόμηση κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα κατά MedDRA. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου (ΑΕΦ) σε παιδιά

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές	Υπερευαισθησία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Άγχος
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Υπαισθησία, παραισθησία, αίσθημα καύσου, ζάλη, δυσγευσία και συγκοπή
	Μη γνωστές	Υπνηλία
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Δυσλειτουργία της όρασης, θολή όραση
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Συχνές	Υποακοΐα
Καρδιακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Ταχυκαρδία
	Συχνές	Βραδυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Υπόταση
	Συχνές	Υπέρταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές	Δύσπνοια, ταχύπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Έμετος, δυσκοιλιότητα, ναυτία
	Συχνές	Κοιλιακός πόνος, διάρροια, υπαισθησία στόματος, δυσπεψία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Κνησμός
	Συχνές	Εξάνθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Μυϊκές δεσμιδώσεις
	Συχνές	Μυοσκελετικός θωρακικός πόνος, πόνος στα άκρα, μυϊκή αδυναμία, μυϊκοί σπασμοί
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Θωρακικό άλγος, πυρεξία
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Συχνές	Καθυστερημένη ανάνηψη από αναισθησία, ύγραμα, πτώση
	Μη γνωστές	Συστηματική τοξικότητα τοπικών αναισθητικών (LAST)

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Κλινική εικόνα

Σπάνιες αναφορές υπερδοσολογίας με το EXPAREL liposomal μόνο ή σε συνδυασμό με άλλο τοπικό αναισθητικό έχουν ληφθεί. Συστηματικές τοξικές αντιδράσεις, που σχετίζονται κυρίως με το κεντρικό νευρικό σύστημα και το καρδιαγγειακό σύστημα ενδέχεται να παρουσιαστούν έπειτα από υψηλές συγκεντρώσεις τοπικών αναισθητικών στο αίμα. Περίπου το 30% των αναφορών υπερδοσολογίας σχετίζονταν με ανεπιθύμητες ενέργειες.

Τα σημεία και τα συμπτώματα υπερδοσολογίας μπορεί να περιλαμβάνουν συμπτώματα του ΚΝΣ (περιστοματική παραισθησία, ζάλη, δυσαρθρία, σύγχυση, διανοητική θόλωση, αισθητικές και οπτικές διαταραχές, και τελικά κρίσεις) και καρδιαγγειακές επιδράσεις (οι οποίες κυμαίνονται από υπέρταση και ταχυκαρδία έως μυοκαρδιακή καταστολή, υπόταση, βραδυκαρδία, και ασυστολία).

Διαχείριση υπερδοσολογίας τοπικού αναισθητικού

Με την εμφάνιση του πρώτου σημείου υπερδοσολογίας τοπικού αναισθητικού, θα πρέπει να χορηγείται οξυγόνο.

Το πρώτο βήμα στη διαχείριση σπασμών, καθώς και υποαερισμού ή άπνοιας, αποτελείται από άμεση προσοχή στη διατήρηση του αεραγωγού ενός ασθενούς και από υποβοηθούμενη ή ελεγχόμενη αναπνευστική υποστήριξη με οξυγόνο και ένα σύστημα διανομής ικανό να επιτρέπει την άμεση θετική πίεση αεραγωγών μέσω μάσκας. Αμέσως μετά την επιβολή αυτών των μέτρων αερισμού, θα πρέπει να αξιολογείται η επάρκεια της κυκλοφορίας, έχοντας υπόψη ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των σπασμών ορισμένες φορές καταστέλλουν την κυκλοφορία όταν χορηγούνται ενδοφλεβίως. Σε περίπτωση που οι σπασμοί επιμένουν παρά την επαρκή αναπνευστική υποστήριξη, και εάν η κατάσταση της κυκλοφορίας επιτρέπει, μικρές προσαυξήσεις ενός βαρβιτουρικού υπερ-βραχείας δράσης (όπως η θειοπεντάλη ή η θιαμυλάλη) ή μιας βενζοδιαζεπίνης (όπως η διαζεπάμη) μπορούν να χορηγηθούν ενδοφλεβίως. Η υποστηρικτική θεραπεία της κυκλοφορικής καταστολής ενδέχεται να απαιτεί χορήγηση ενδοφλεβίων υγρών και, κατά περίπτωση, ενός αγγειοσυσπαστικού που υπαγορεύεται από την κλινική κατάσταση (όπως επινεφρίνη για την ενίσχυση της συσταλτικής ισχύος του μυοκαρδίου).

Εάν δεν αντιμετωπιστούν αμέσως, τόσο οι σπασμοί όσο και η καρδιαγγειακή καταστολή μπορεί να οδηγήσουν σε υποξία, οξέωση, βραδυκαρδία, δυσρυθμίες, και καρδιακή ανακοπή. Εάν συμβεί καρδιακή ανακοπή, θα πρέπει να εφαρμοστούν τα τυπικά μέτρα καρδιοπνευμονικής ανάνηψης.

Η ενδοτραχειακή διασωλήνωση, εφαρμόζοντας φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να ενδείκνυται μετά από αρχική χορήγηση οξυγόνου μέσω μάσκας εάν συναντάται δυσκολία στη διατήρηση του αεραγωγού ενός ασθενούς ή εάν ενδείκνυται παρατεταμένη αναπνευστική υποστήριξη (υποβοηθούμενη ή ελεγχόμενη).

Γαλακτώματα λίπους έχουν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση ορισμένων περιπτώσεων υπερδοσολογίας στη μετεγκριτική περίοδο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναισθητικά, αμίδια, κωδικός ATC: N01BB01

Μηχανισμός δράσης

Η βουπιβακαΐνη σχετίζεται χημικά και φαρμακολογικά με τα τοπικά αναισθητικά αμιδικού τύπου. Είναι ομόλογο της μεπιβακαΐνης σχετίζεται χημικά με την λιδοκαΐνη.

Τα τοπικά αναισθητικά αποκλείουν τη δημιουργία και την αγωγιμότητα νευρικών διεγέρσεων πιθανώς αυξάνοντας τον ουδό για ηλεκτρική διέγερση του νεύρου, καθυστερώντας τη διάδοση της νευρικής διέγερσης, και μειώνοντας το ρυθμό αύξησης του δυναμικού δράσης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η συστηματική απορρόφηση των τοπικών αναισθητικών έχει επιδράσεις στο καρδιαγγειακό και στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Σε συγκεντρώσεις στο αίμα που επιτεύχθηκαν με φυσιολογικές θεραπευτικές δόσεις και οδό χορήγησης, οι αλλαγές στην καρδιακή αγωγιμότητα, ερεθιστότητα, ανερεθιστότητα, συσταλτικότητα, και στην περιφερική αγγειακή αντίσταση είναι ελάχιστες. Ωστόσο, οι τοξικές συγκεντρώσεις τοπικών αναισθητικών στο αίμα καταστέλλουν την καρδιακή αγωγιμότητα και ερεθιστότητα, γεγονός που ενδέχεται να οδηγήσει σε κολποκοιλιακό αποκλεισμό, κοιλιακές αρρυθμίες, και καρδιακή ανακοπή, που μπορεί να είναι θανατηφόρα. Επιπλέον, οι τοξικές συγκεντρώσεις τοπικών αναισθητικών στο αίμα καταστέλλουν τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και προκαλούν περιφερική αγγειοδιαστολή, οδηγώντας σε μειωμένη καρδιακή παροχή και αρτηριακή πίεση.

Τα επίπεδα της βουπιβακαΐνης στο πλάσμα που σχετίζονται με τοξικότητα μπορεί να ποικίλλουν. Παρόλο που συγκεντρώσεις των 2.000 έως 4.000 ng/mL έχει αναφερθεί ότι προκαλούν πρώιμα υποκειμενικά συμπτώματα τοξικότητας της βουπιβακαΐνης στο ΚΝΣ, συμπτώματα τοξικότητας έχουν αναφερθεί σε επίπεδα χαμηλά έως και 800 ng/mL.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Κλινικές μελέτες που επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του EXPAREL liposomal αξιολογήθηκε σε τέσσερις διπλά τυφλές, ελεγχόμενες δοκιμές που περιλάμβαναν 703 ασθενείς με οξύ πόνο μέτριας έως βαριάς μορφής (ένταση πόνου ≥ 4 σε μία κλίμακα 0-10). Οξύς πόνος αξιολογήθηκε για 24 ώρες μετά από εκτομή του βλαισού μεγάλου δακτύλου, 48 ώρες μετά από ολική αρθροπλαστική ώμου / αποκατάσταση του στροφικού τενοντίου πετάλου) και 72 ώρες μετά από αιμορροϊδεκτομή και ολική αρθροπλαστική γόνατος. Από τους 703 ασθενείς, 352 έλαβαν θεραπεία με EXPAREL liposomal, 351 έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς είχαν το κατάλληλο φύλο για τον τύπο χειρουργικής επέμβασης (αναλογία ανδρών/γυναικών 329/374), η μέση ηλικία ήταν τα 53,4 έτη (εύρος 18-88 έτη [23,2% (n = 163) ήταν ηλικίας ≥ 5 ετών, και το 6,3% (n = 44) ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών (δηλ. ηλικιωμένοι)], με δείκτη μάζας σώματος (BMI) 27,9 kg/m² (εύρος 18,7-43,9), και η φυλή ήταν κυρίως λευκή (82,9%). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο για όλες τις βασικές μελέτες ήταν το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC) της βαθμολογίας έντασης πόνου. Θεραπεία διάσωσης για τον πόνο ήταν διαθέσιμη σε όλες τις μελέτες και ήταν προσαρμοσμένη στον χειρουργικό τύπο και την κλινική πρακτική κατά το χρόνο διεξαγωγής της μελέτης.

Πίνακας 3 Περίληψη αποτελεσμάτων βασικών τελικών σημείων πόνου σε μελέτες Φάσης 3

Μελέτη / Τύπος χειρουργικής επέμβασης	Δόση EXPAREL liposomal (n) / Μάρτυρας (n)	Πρωτεύον τελικό σημείο	Διαφορά θεραπείας (95% CI)	Τιμή p ^α
Περίληψη αποτελεσμάτων βασικών τελικών σημείων πόνου σε μελέτες τοπικής αναλγησίας				
Περιοχικός αποκλεισμός/Αιμορροϊδεκτομή	266 mg (94) / Εικονικό φάρμακο (93)	AUC NRS-R ₀₋₇₂	-61 (-90, -31)	<0,0001
Περιοχικός αποκλεισμός/Εκτομή του βλαισού μεγάλου δακτύλου	106 mg (97) / Εικονικό φάρμακο (96)	AUC NRS-R ₀₋₂₄	-22 (-35, -10)	0,0005
Περίληψη αποτελεσμάτων βασικών τελικών σημείων πόνου σε μελέτες περιοχικής αναλγησίας				
Αποκλεισμός του μηριαίου νεύρου/ΟΑΓ β	266 mg (92) / Εικονικό φάρμακο (91)	AUC NRS-R ₀₋₇₂	-96,5 (-144, -49)	<0,0001
Αποκλεισμός του βραχιονίου πλέγματος / TSA/RCR	133 mg (69) / Εικονικό φάρμακο (71)	AUC VAS ₀₋₄₈	-118 (-151, -84)	<0,0001

^α: τιμή p μη κατωτέρας· β: Η μελέτη ΟΑΓ ήταν μια συνδυασμένη μελέτη Φάσης 2 (Μέρος 1) και Φάσης 3 (Μέρος 2)· μόνο τα αποτελέσματα της Φάσης 3 εμφανίζονται εδώ.
AUC: εμβαδόν κάτω από την καμπύλη· NRS-R: αριθμητική κλίμακα βαθμολογίας σε κατάσταση ηρεμίας· ΟΑΓ: ολική αρθροπλαστική γόνατος· VAS: οπτική αναλογική κλίμακα· TSA: ολική αρθροπλαστική ώμου· RCR: αποκατάσταση του στροφικού τενοντίου πετάλου· (n): αριθμός ατόμων.

Πίνακας 4 Περίληψη αποτελεσμάτων βασικών τελικών σημείων οπιοειδών σε μελέτες Φάσης 3

Τύπος αποκλεισμού / Τύπος χειρουργικής επέμβασης	Δόση EXPAREL liposomal / Μάρτυρας	Χρήση θεραπείας διάσωσης οπιοειδούς	Άτομα ελεύθερα από οπιοειδή
Περίληψη αποτελεσμάτων βασικών τελικών σημείων οπιοειδών σε μελέτες τοπικής αναλγησίας			
Περιοχικός αποκλεισμός/Αιμορροϊδεκτομή	266 mg / Εικονικό φάρμακο	Γεωμετρικός μέσος των LS: 9,9 έναντι 18,2 MME (45% μείωση στο γεωμετρικό μέσο όρο των λόγων LS για 72 ώρες, p=0,0006)	Ελεύθερα από οπιοειδή έως 72 ώρες: (26/94) στο σκέλος του EXPAREL liposomal έναντι (9/93) στο σκέλος εικονικού φαρμάκου (p=0,0007)
Περιοχικός αποκλεισμός/Εκτομή του βλαισού μεγάλου δακτύλου	106 mg / Εικονικό φάρμακο	Μέσος των LS 3,8 έναντι 4,7 δισκίων (19% μείωση στο μέσο αριθμό δισκίων Percocet (5 mg οξυκοδόνη / 325 mg παρακεταμόλη) που χρησιμοποιήθηκαν για 24 ώρες, p=0,0077)	Ελεύθερα από οπιοειδή έως 24 ώρες: (7/97) στο σκέλος του EXPAREL liposomal έναντι (1/96) στο σκέλος εικονικού φαρμάκου (p=0,040)
Περίληψη αποτελεσμάτων βασικών τελικών σημείων οπιοειδών σε μελέτες περιοχικής αναλγησίας			
Αποκλεισμός του μηριαίου νεύρου ^α /ΟΑΓ	266 mg / Εικονικό φάρμακο	Γεωμετρικός μέσος των LS: 93,2 έναντι 122,1 MME	Κανένα άτομο δεν ήταν ελεύθερο από οπιοειδή στις 72

Τύπος αποκλεισμού / Τύπος χειρουργικής επέμβασης	Δόση EXPAREL liposomal / Μάρτυρας	Χρήση θεραπείας διάσωσης οπιοειδούς	Άτομα ελεύθερα από οπιοειδή
		(26% μείωση στο γεωμετρικό μέσο όρο των λόγων LS για 72 ώρες, p=0,0016)	ώρες σε καμία από τις δύο ομάδες
Αποκλεισμός του βραχιονίου πλέγματος / TSA/RCR	133 mg / Εικονικό φάρμακο	Μέσος των LS: 25,0 έναντι 109,7 MME (77% μείωση στο γεωμετρικό μέσο όρο των λόγων LS για 48 ώρες, p<0,0001)	Ελεύθερα από οπιοειδή στις 48 ώρες: (9/69) στο σκέλος του EXPAREL liposomal έναντι (1/71) στο σκέλος εικονικού φαρμάκου (p=0,008)

^a: Η μελέτη ΟΑΓ ήταν μια συνδυασμένη μελέτη Φάσης 2 (Μέρος 1) και Φάσης 3 (Μέρος 2).
ΟΑΓ: ολική αρθροπλαστική γόνατος· TSA: ολική αρθροπλαστική ώμου· RCR: αποκατάσταση του στροφικού τενοντίου πετάλου· MME = Μέθοδος ροπών· LS = Ελάχιστα τετράγωνα.

Από τους 1.645 ασθενείς στις κλινικές μελέτες του EXPAREL liposomal με περιοχικό αποκλεισμό και αποκλεισμό περιφερικών νεύρων, οι 469 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι και οι 122 ασθενείς ήταν ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτεροι.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το EXPAREL liposomal σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη μετεγχειρητική αναλγησία (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική του EXPAREL όταν χρησιμοποιείται ως περιοχικός αποκλεισμός σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω υποστηρίζονται από δεδομένα από τη μελέτη 319, μια Φάσης 3, ανοιχτή, πολυκεντρική μελέτη για την αξιολόγηση του EXPAREL όταν χορηγείται μέσω διήθησης σε παιδιατρικά άτομα ηλικίας 12 έως μικρότερης των 17 ετών, τα οποία υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση σπονδυλικής στήλης (Ομάδα 1, n = 61) και σε παιδιατρικά άτομα ηλικίας 6 έως μικρότερης των 12 ετών τα οποία υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση σπονδυλικής στήλης ή καρδιοχειρουργική επέμβαση (Ομάδα 2, n = 34). Στην Ομάδα 1, τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν 1:1 προκειμένου να λάβουν μια μονή δόση είτε EXPAREL 4 mg/kg (μέγιστη 266 mg) ή HCl βουπιβακαΐνη 2 mg/kg (μέγιστη 175 mg). Στην Ομάδα 2, όλα τα άτομα έλαβαν μια μονή δόση EXPAREL 4 mg/kg (μέγιστη 266 mg). Ο πρωτεύων στόχος της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η φαρμακοκινητική του EXPAREL σε παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το EXPAREL liposomal είναι βουπιβακαΐνη ενθυλακωμένη στο σύστημα χορήγησης πολυδιαμερισματικού λιποσωμικού φαρμάκου. Μετά τη χορήγηση, η βουπιβακαΐνη απελευθερώνεται αργά από τα λιποσώματα για παρατεταμένο χρονικό διάστημα.

Απορρόφηση

Η χορήγηση του EXPAREL liposomal οδηγεί σε ανιχνεύσιμα συστηματικά επίπεδα βουπιβακαΐνης στο πλάσμα έως και 96 ώρες μετά από τοπική διήθηση και έως και 120 ώρες μετά από αποκλεισμό νεύρων. Γενικά, οι αποκλεισμοί περιφερικών νεύρων έχουν καταδείξει συστηματικά επίπεδα της βουπιβακαΐνης στο πλάσμα για παρατεταμένη διάρκεια σε σύγκριση με την τοπική διήθηση. Τα συστηματικά επίπεδα της βουπιβακαΐνης στο πλάσμα έπειτα από χορήγηση του EXPAREL liposomal δεν σχετίζονται με την τοπική αποτελεσματικότητα. Ο ρυθμός της συστηματικής απορρόφησης της βουπιβακαΐνης εξαρτάται από τη συνολική δόση του χορηγούμενου φαρμάκου, την οδό χορήγησης, και την αγγείωση του σημείου χορήγησης.

Περιγραφικά στατιστικά φαρμακοκινητικών παραμέτρων αντιπροσωπευτικών δόσεων EXPAREL liposomal σε περιοχικό αποκλεισμό και αποκλεισμό περιφερικών νεύρων σε ενήλικες παρέχονται στον Πίνακα 5 και στον Πίνακα 6, αντίστοιχα.

Πίνακας 5 Περίληψη των φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τη βουπιβακαΐνη μετά από χορήγηση μονών δόσεων EXPAREL liposomal μέσω περιοχικού αποκλεισμού σε ενήλικες

Παράμετροι	Χορήγηση χειρουργικού πεδίου	
	Εκτομή του βλαισού μεγάλου δακτύλου 106 mg (8 mL)	Αιμορροϊδεκτομή 266 mg (20 mL)
	(N = 26)	(N = 25)
C _{max} (ng/mL)	166 (92,7)	867 (353)
T _{max} (h)	2 (0,5-24)	0,5 (0,25-36)
AUC _(0-t) (h•ng/mL)	5.864 (2038)	16.867 (7868)
AUC _(inf) (h•ng/mL)	7.105 (2283)	18.289 (7569)
t _{1/2} (ώρα)	34 (17)	24 (39)

AUC_{0-t} = το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος έναντι χρόνου από το σημείο 0 έως την τελευταία μετρήσιμη συγκέντρωση· AUC_{inf} = το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος έναντι χρόνου από το σημείο 0 έως τον συναγόμενο άπειρο χρόνο· C_{max} = μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα· T_{max} = χρονικό διάστημα για την επίτευξη C_{max}· t_{1/2} = φαινομενικός τελικός χρόνος ημιζωής.

Πίνακας 6 Περίληψη των φαρμακοκινητικών παραμέτρων για τη βουπιβακαΐνη μετά από χορήγηση μονών δόσεων EXPAREL liposomal μέσω αποκλεισμού περιφερικών νεύρων σε ενήλικες

Παράμετροι	Αποκλεισμός περιφερικών νεύρων (χειρουργική επέμβαση)			
	Αποκλεισμός του μηριαίου νεύρου (Ολική αρθροπλαστική γόνατος)		Αποκλεισμός του βραχιονίου πλέγματος (Ολική αρθροπλαστική ώμου)	
	133 mg (10 mL)	266 mg (20 mL)	133 mg (10 mL)	266 mg (20 mL)
	(N = 19)	(N = 21)	(N = 32)	(N = 32)
C _{max} (ng/mL)	282 (127)	577 (289)	209,35 (121)	460,93 (188)
T _{max} (h)	72	72	48	49
AUC _(0-t) (h•ng/mL)	11.878 (7.870)	22.099 (11.137)	11426,28 (7855)	28669,07 (13205)
AUC _(inf) (h•ng/mL)	18.452 (12.092)	34.491 (5.297)	12654,57 (8031)	28774,03 (13275)
t _{1/2} (ώρα)	29,0 (24)	18,2 (6)	11 (4)	15 (6)

AUC_{0-t} = το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος έναντι χρόνου από το σημείο 0 έως την τελευταία μετρήσιμη συγκέντρωση· AUC_{inf} = το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος έναντι χρόνου από το σημείο 0 έως τον συναγόμενο άπειρο χρόνο· C_{max} = μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα· T_{max} = χρονικό διάστημα για την επίτευξη C_{max}· t_{1/2} = φαινομενικός τελικός χρόνος ημιζωής.

Κατανομή

Με το EXPAREL liposomal, η βουπιβακαΐνη απελευθερώνεται από τη λιποσωμική μήτρα μέσω ενός πολύπλοκου μηχανισμού που περιλαμβάνει την αναδιοργάνωση των λιπιδικών μεμβρανών φραγμού και την επακόλουθη διάχυση του φαρμάκου για ένα παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Αφότου η βουπιβακαΐνη απελευθερωθεί από το EXPAREL liposomal και απορροφηθεί συστηματικά, η κατανομή της βουπιβακαΐνης αναμένεται να είναι η ίδια όπως με οποιοδήποτε σκεύασμα διαλύματος HCl βουπιβακαΐνης.

Η βουπιβακαΐνη κατανέμεται σε κάποιο βαθμό σε όλους τους ιστούς του σώματος, με υψηλές συγκεντρώσεις να βρίσκονται σε όργανα με υψηλή αιμάτωση όπως το ήπαρ, οι πνεύμονες, η καρδιά, και ο εγκέφαλος. Ο ρυθμός και ο βαθμός της διάχυσης διέπονται από το βαθμό δέσμευσης από τις

πρωτεΐνες του πλάσματος, το βαθμό ιονισμού, και το βαθμό λιποδιαλυτότητας. Η βουπιβακαΐνη έχει υψηλή ικανότητα δέσμευσης από τις πρωτεΐνες (95%) κυρίως από την α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη και επίσης τη λευκωματίνη σε υψηλότερες συγκεντρώσεις. Η δέσμευση της βουπιβακαΐνης από τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση. Ηπατικός ρυθμός εκχύλισης 0,37 έχει αναφερθεί για τη βουπιβακαΐνη στη βιβλιογραφία μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση 73 l έχει αναφερθεί για τη βουπιβακαΐνη.

Μεταβολισμός

Τα τοπικά αναισθητικά αμιδικού τύπου, όπως η βουπιβακαΐνη, μεταβολίζονται κυρίως στο ήπαρ μέσω σύζευξης με γλυκουρονικό οξύ. Η βουπιβακαΐνη μεταβολίζεται εκτενώς όπως αποδεικνύεται από την ελάχιστη ποσότητα του μητρικού φαρμάκου στα ούρα. Η πιπεκολοξυλιδίδη (PPX) είναι ο κύριος μεταβολίτης της βουπιβακαΐνης. Περίπου το 5% της βουπιβακαΐνης μετατρέπεται σε PPX. Το κύριο ηπατικό ένζυμο στο σχηματισμό της PPX φάνηκε ότι είναι το CYP3A4 χρησιμοποιώντας μικροσώματα ήπατος, παρόλο που τα CYP2C19 και CYP2D6 ενδέχεται να διαδραματίζουν ένα μικρό ρόλο. Η υδροξυλίωση του αρωματικού δακτυλίου αποτελεί επίσης μια κύρια οδό μεταβολισμού που καταλήγει σε ελάσσονες μεταβολίτες. Θεωρείται ότι τα συστατικά των λιπιδίων του λιποσώματος υποβάλλονται σε παρόμοια μεταβολική οδό όπως τα λιπίδια που απαντώνται στη φύση.

Αποβολή

Ο νεφρός είναι το κύριο απεκκριτικό όργανο για τα περισσότερα τοπικά αναισθητικά και τους μεταβολίτες τους. Μόνο το 6% της βουπιβακαΐνης απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα. Διάφορες φαρμακοκινητικές παράμετροι των τοπικών αναισθητικών μπορεί να μεταβληθούν σημαντικά από την παρουσία νεφρικής νόσου, παράγοντες που επηρεάζουν το pH των ούρων, και τη νεφρική αιματική ροή. Με βάση αυτή τη γνώση, οι γιατροί θα πρέπει να επιδεικνύουν προσοχή όταν χορηγούν οποιαδήποτε τοπικά αναισθητικά σε ασθενείς με νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένου του EXPAREL liposomal. Από φαρμακοκινητικά μοντέλα πληθυσμού βάσει κλινικών μελετών με EXPAREL liposomal, η φαινομενική κάθαρση κυμαίνεται από 22,9 L/ώρα για μελέτες διήθησης τραυμάτων έως 10,6 L/ώρα σε περιοχική αναλγησία, και λόγω της κινητικής flip-flop απεικονίζει το ρυθμό απορρόφησης.

Ειδικόί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα προφίλ φαρμακοκινητικής της βουπιβακαΐνης μετά τη χορήγηση του EXPAREL ως περιοχικού αποκλεισμού μονής δόσης ήταν παρόμοια σε παιδιατρικούς και ενήλικους ασθενείς ως προς τις αντίστοιχες χειρουργικές επεμβάσεις. Η σύνοψη των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της βουπιβακαΐνης όταν το EXPAREL χορηγείται ως περιοχικός αποκλεισμός σε επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης ή καρδιοθωρακικές επεμβάσεις σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 ετών ή άνω παρουσιάζεται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7 Σύνοψη φαρμακοκινητικών παραμέτρων βουπιβακαΐνης με EXPAREL και HCl βουπιβακαΐνη

Αρ. μελέτης	Πληθυσμός	Φάρμακο μελέτης (Δόση)	Ολική C _{max} (ng/mL)	Ολική T _{max} (h)	AUC _(0-t) (ng*h/mL)	AUC _(0-inf) (ng*h/mL)
			Μέση (Τ.Α.)	Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	Μέση (Τ.Α.)	Μέση (Τ.Α.)
Επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης						
319	Ομάδα 1: 12 έως <17 ετών (N = 16)	EXPAREL 4 mg/kg	357 (121)	1,1 (0,3, 26,1)	9.043 (3.763)	14.246 (9.119)
	Ομάδα 1: 12 έως <17 ετών (N = 15)	Βουπιβακαΐνη 2 mg/kg	564 (321)	0,9 (0,3, 2,5)	5.233 (2.538)	5.709 (3.282)
	Ομάδα 2: 6 έως <12 ετών (N = 2)	EXPAREL 4 mg/kg	320 (165)	7,4 (2,4, 12,3)	10.250 (5.957)	11.570 (7.307)
Καρδιοθωρακικές επεμβάσεις						
319	Ομάδα 2: 6 έως <12 ετών (N = 21)	EXPAREL 4 mg/kg	447 (243)	22,7 (0,2, 54,5)	16.776 (7.936)	26.164 (28.038)

Ηλικιωμένοι

Σε φαρμακοκινητικά μοντέλα πληθυσμού με βάση κλινικές μελέτες αποκλεισμού νεύρων και διήθησης τραυμάτων, παρατηρήθηκε μείωση στην κάθαρση κατά περίπου 29% σε ηλικιωμένους ασθενείς η οποία δεν θεωρήθηκε κλινικά σχετική.

Ηπατική δυσλειτουργία

Διάφορες φαρμακοκινητικές παράμετροι των τοπικών αναισθητικών μπορούν να μεταβληθούν σημαντικά από την παρουσία ηπατικής νόσου. Μια μελέτης χορήγησης EXPAREL liposomal σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική νόσο διαπίστωσε ότι δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας σε αυτούς τους ασθενείς. Ωστόσο, με βάση αυτά που είναι γνωστά για τα τοπικά αναισθητικά αμιδικού τύπου όπως η βουπιβακαΐνη, οι ιατροί θα πρέπει να θεωρούν ότι οι ασθενείς με ηπατική νόσο, ιδιαίτερα εκείνοι με σοβαρή ηπατική νόσο, ενδέχεται να είναι πιο ευπαθείς στις δυνητικές τοξικότητες των τοπικών αναισθητικών αμιδικού τύπου.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ΦΚ ανάλυση πληθυσμού σε δεδομένα κλινικών δοκιμών για το EXPAREL liposomal σε αποκλεισμό νεύρου δεν έδειξε επίδραση στην ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Το EXPAREL liposomal δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Φαρμακοκινητική πληθυσμού

Με βάση την ΦΚ ανάλυση πληθυσμού για αποκλεισμό περιφερικών νεύρων, η ηλικία, το φύλο, το σωματικό βάρος και η φυλή δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του EXPAREL liposomal.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν διεξαχθεί μακροπρόθεσμες μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση της ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης της βουπιβακαΐνης. Το μεταλλαξιγόνο δυναμικό της βουπιβακαΐνης δεν έχει καθοριστεί.

Η βουπιβακαΐνη διαπερνά τον πλακούντα. Η βουπιβακαΐνη προκάλεσε τοξικότητα στην ανάπτυξη όταν χορηγήθηκε υποδορίως σε αρουραίους και κονίκλους που κυοφορούσαν σε κλινικά σχετικές δόσεις. Παρατηρήθηκε αύξηση σε εμβρυϊκούς θανάτους σε κονίκλους και μειωμένη επιβίωση των απογόνων σε αρουραίους. Η επίδραση της βουπιβακαΐνης στη γονιμότητα δεν έχει καθοριστεί.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Διρουκοϋλοφωσφατιδυλοχολίνη (DEPC)
Διπαλμιτοϋλοφωσφατιδυλογλυκερόλη (DPPG)
Χοληστερόλη για παρεντερική χρήση
Τρικάπρυλίνη
Νάτριο χλωριούχο
Φωσφορικό οξύ
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Το EXPAREL liposomal δεν πρέπει να αραιώνεται με νερό ή άλλους υποτονικούς παράγοντες καθώς θα οδηγήσει σε διάσπαση των λιποσωμικών σωματιδίων.

Τα τοπικά αντισηπτικά, όπως η ιωδιούχος ποβιδόνη, κατέδειξαν ισχυρή αλληλεπίδραση με το EXPAREL liposomal κατά την ανάμιξη των διαλυμάτων. Αυτό οφείλεται στην επιφανειοδραστική φύση των αντισηπτικών που αλληλεπιδρούν με τα λιπίδια. Ωστόσο, εάν τα τοπικά αντισηπτικά εφαρμόζονται στην επιφάνεια του δέρματος και αφήνονται να στεγνώσουν πριν από την τοπική χορήγηση του EXPAREL liposomal, δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις στη συνήθη κλινική πρακτική.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστά φιαλίδια: 2 χρόνια.

Μετά το πρώτο άνοιγμα

Η χημική και η φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση του EXPAREL liposomal που αποσύρθηκε από φιαλίδια και μεταφέρθηκε σε σύριγγες από πολυπροπυλένιο καταδείχθηκε για 48 ώρες όταν φυλάχθηκε σε ψυγείο (2°C έως 8°C), ή 6 ώρες όταν φυλάχθηκε σε θερμοκρασία δωματίου (μικρότερη των 25°C). Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι κατά την περίοδο χρήσης χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να είναι μεγαλύτεροι από 24 ώρες στους 2°C έως 8°C, εκτός εάν το άνοιγμα έχει λάβει χώρα σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες συνθήκες ασηψίας.

Μετά την αραίωση

Η χημική και η φυσική εν χρήσει σταθερότητα του EXPAREL liposomal όταν αναμειγνύεται με άλλα σκευάσματα βουπιβακαΐνης έχει καταδειχτεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (κάτω από 25°C). Όταν αναμειγνύεται με χλωριούχο νάτριο 9 mg/mL (0,9%) ή γαλακτικό διάλυμα Ringer, η χημική και η φυσική εν χρήσει σταθερότητα έχει καταδειχτεί για 4 ώρες όταν φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C έως 8°C) και σε θερμοκρασία δωματίου (κάτω από 25°C). Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η μέθοδος αραίωσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιολογικής μόλυνσης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι εν χρήσει χρόνοι και συνθήκες φύλαξης αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Κλειστά φιαλίδια: Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C). Μην καταψύχετε.

Τα κλειστά φιαλίδια μπορούν επίσης να φυλάσσονται σε θερμοκρασία δωματίου (κάτω από 25°C) για έως 30 ημέρες. Τα φιαλίδια δεν θα πρέπει να ψύχονται εκ νέου.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

10 mL ή 20 mL, μίας χρήσης γυάλινα φιαλίδια τύπου I με γκρι βουτυλικό ελαστικό πώμα εισχώρησης από αιθυλενοτετραφθοροαιθυλένιο, και αφαιρούμενο αποσπώμενο σφράγισμα αλουμινίου/πολυπροπυλενίου.

Διαθέσιμο σε συσκευασίες των 4 ή των 10 φιαλιδίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Τα φιαλίδια του EXPAREL liposomal προορίζονται για μία μόνο χρήση.

Τα φιαλίδια του EXPAREL liposomal θα πρέπει να επιθεωρούνται οπτικά πριν από τη χορήγηση. Θα πρέπει να αναποδογυρίζονται ελαφρά πολλαπλές φορές προκειμένου να γίνει επαναιώρηση των σωματιδίων στη διασπορά αμέσως πριν από την απόσυρση από το φιαλίδιο.

Το EXPAREL liposomal θα πρέπει να χορηγείται με μια βελόνα 25 gauge ή μεγαλύτερου διαμετρήματος προκειμένου να διατηρηθεί η δομική ακεραιότητα των λιποσωμικών σωματιδίων της βουπιβακαΐνης.

Το EXPAREL liposomal μπορεί να χορηγείται στην έτοιμη προς χρήση διασπορά ή αραιωμένο σε συγκέντρωση έως και 0,89 mg/mL (δηλ. 1:14 αραιώση κατ' όγκο) με 9 mg/ml (0,9%) χλωριούχου νατρίου ή γαλακτικό διάλυμα Ringer.

Ο διάμεσος διηθημένος όγκος για επεμβάσεις της σπονδυλικής στήλης στη Μελέτη 319 (31 cm x 2 πλευρές x 3 στρώσεις / διήθημα 1,5 mL για κάθε 1 cm) ήταν 124 mL. Ο διάμεσος διηθημένος όγκος για καρδιακές επεμβάσεις στη Μελέτη 319 (13 cm x 2 πλευρές x 3 στρώσεις / διήθημα 1,5 mL για κάθε 1 cm) ήταν 52 mL.

Η υδροχλωρική βουπιβακαΐνη (σκευάσματα άμεσης απελευθέρωσης) μπορεί να χορηγείται ταυτόχρονα στην ίδια σύριγγα, εφόσον ο λόγος της δόσης σε χιλιοστόγραμμα του διαλύματος HCl βουπιβακαΐνης προς EXPAREL liposomal δεν υπερβαίνει το 1:2. Η συνολική ποσότητα HCl βουπιβακαΐνης και EXPAREL liposomal όταν συγχωρηγούνται δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα ισοδύναμα των 400 mg HCl βουπιβακαΐνης σε ενήλικες. Η ποσότητα της βουπιβακαΐνης στο EXPAREL liposomal εκφράζεται ως η ελεύθερη βάση βουπιβακαΐνης, επομένως, όταν υπολογίζεται η συνολική δόση βουπιβακαΐνης για συγχωρήγηση, η ποσότητα της βουπιβακαΐνης από το EXPAREL liposomal θα πρέπει να μετατρέπεται στο ισοδύναμο της HCl βουπιβακαΐνης πολλαπλασιάζοντας τη δόση του EXPAREL liposomal με συντελεστή 1,128.

Εάν προετοιμάζεται ένα μίγμα EXPAREL liposomal με βουπιβακαΐνη ή φυσιολογικό ορό ή και τα δύο, η σειρά με την οποία συνδυάζονται τα συστατικά δεν έχει σημασία.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pacira Ireland Ltd
Unit 13

Classon House
Dundrum Business Park
Dundrum,
Dublin 14
D14W9Y3
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Νοεμβρίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

EXPAREL liposomal 133 mg/10 mL ενέσιμη διασπορά παρατεταμένης αποδέσμευσης βουπιβακαΐνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο των 10 mL ενέσιμης διασποράς παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 133 mg βουπιβακαΐνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: διπαλμιτουλοφωσφατιδυλογλυκερόλη (DPPG), διρουκουλοφωσφατιδυλοχολίνη (DEPC), χοληστερόλη για παρεντερική χρήση, τρικαπρυλίνη, νάτριο χλωριούχο, φωσφορικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμη διασπορά παρατεταμένης αποδέσμευσης
4 φιαλίδια x 10 mL
10 φιαλίδια x 10 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Φιαλίδιο μιας χρήσης
Διήθηση/περινευρική χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για τη διάρκεια ζωής μετά το αρχικό άνοιγμα και για επιπλέον πληροφορίες φύλαξης.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1489/001 4 φιαλίδια x 10 mL
EU/1/20/1489/002 10 φιαλίδια x 10 mL

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

EXPAREL liposomal 266 mg/20 mL ενέσιμη διασπορά παρατεταμένης αποδέσμευσης βουπιβακαΐνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο των 20 mL ενέσιμης διασποράς παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 266 mg βουπιβακαΐνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: διπαλμιτουλοφωσφατιδυλογλυκερόλη (DPPG), διρουκουλοφωσφατιδυλοχολίνη (DEPC), χοληστερόλη για παρεντερική χρήση, τρικαπρυλίνη, νάτριο χλωριούχο, φωσφορικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμη διασπορά παρατεταμένης αποδέσμευσης
4 φιαλίδια x 20 mL
10 φιαλίδια x 20 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Φιαλίδιο για μία μόνο χρήση
Διήθηση/περινευρική χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για τη διάρκεια ζωής μετά το αρχικό άνοιγμα και για επιπλέον πληροφορίες φύλαξης.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1489/003 4 φιαλίδια x 20 mL
EU/1/20/1489/004 10 φιαλίδια x 20 mL

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

EXPAREL liposomal 133 mg/10 mL ενέσιμη διασπορά παρατεταμένης αποδέσμευσης
βουπιβακαΐνη
διήθηση/περινευρική χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

133 mg/10 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

EXPAREL liposomal 266 mg/20 mL ενέσιμη διασπορά παρατεταμένης αποδέσμευσης
βουπιβακαΐνη
διήθηση/περινευρική χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

266 mg/20 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για το χρήστη

EXPAREL liposomal 133 mg/10 mL ενέσιμη διασπορά παρατεταμένης αποδέσμευσης
EXPAREL liposomal 266 mg/20 mL ενέσιμη διασπορά παρατεταμένης αποδέσμευσης
βουπιβακαΐνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή το νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το EXPAREL liposomal και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το EXPAREL liposomal
3. Πώς θα σας χορηγηθεί το EXPAREL liposomal
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το EXPAREL liposomal
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το EXPAREL liposomal και ποια είναι η χρήση του

Το EXPAREL liposomal είναι ένα τοπικό αναισθητικό το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία βουπιβακαΐνη.

Το EXPAREL liposomal χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς για τη μείωση του πόνου σε συγκεκριμένο σημείο του σώματος μετά από χειρουργική επέμβαση (όπως στην άρθρωση του γόνατος ή του ώμου).

Το EXPAREL liposomal χρησιμοποιείται επίσης σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 6 ετών ή άνω για τη μείωση του πόνου σε χειρουργικά τραύματα μικρού ή μεσαίου μεγέθους μετά από χειρουργική επέμβαση.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το EXPAREL liposomal

ΔΕΝ πρέπει να σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη βουπιβακαΐνη (ή σε άλλα παρόμοια τοπικά αναισθητικά) ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6 αυτού του φύλλου οδηγιών).
- εάν είστε έγκυος και χρειάζεται να ενεθεί ένα τοπικό αναισθητικό στο άνω μέρος του κόλπου από τον τράχηλο. Η βουπιβακαΐνη ενδέχεται να βλάψει σοβαρά το αγέννητο μωρό εάν χρησιμοποιηθεί για αυτόν το σκοπό.
- μέσα σε ένα αιμοφόρο αγγείο ή μέσα στις αρθρώσεις σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Το EXPAREL liposomal δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις στην κοιλία, σε αιμοφόρα αγγεία και στο θώρακα.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το EXPAREL liposomal:

- εάν έχετε κάποιο καρδιακό πρόβλημα,
- εάν έχετε ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα.

Η χρήση του EXPAREL liposomal ενδέχεται να προκαλέσει παροδική απώλεια της αίσθησης ή της κίνησης. Μπορεί να παρατηρήσετε μια διαφορά την ικανότητά σας να νοιώθετε πράγματα ή να κινήσετε φυσιολογικά για έως και 5 ημέρες αφότου σας χορηγηθεί το φάρμακο.

Οι ακόλουθες καταστάσεις έχουν αναφερθεί ορισμένες φορές με τη χρήση άλλων τοπικών αναισθητικών:

- Αλλεργικές αντιδράσεις

Αλλεργικές αντιδράσεις ενδέχεται να παρουσιαστούν σπανίως μετά τη χορήγηση οποιουδήποτε τοπικού αναισθητικού. Τα σημεία των αλλεργικών αντιδράσεων που πρέπει να προσέξετε περιλαμβάνουν: κνίδωση ή δερματικό εξάνθημα, διόγκωση γύρω από τα μάτια, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το λαιμό, δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή, αίσθημα ζάλης ή λιποθυμίας, ή πυρετό. **Αναζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια** εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα αφότου σας χορηγηθεί το EXPAREL liposomal καθώς σε σπάνιες περιπτώσεις αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή (βλ. επίσης παράγραφο 4 αυτού του φύλλου οδηγιών).

- Νευρολογικές καταστάσεις

Ορισμένες φορές μπορεί επίσης να παρουσιαστεί τοξικότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος. Τα πρώιμα σημεία αυτής μπορεί να περιλαμβάνουν: ανησυχία, άγχος, δυσκολία στην ομιλία, τάση λιποθυμίας, ναυτία ή έμετο, μούδιασμα και μυρμηκίαση του στόματος και των χειλέων, μεταλλική γεύση, εμβοές (δηλ. βουητό στα αυτιά), ζάλη, θολή όραση, τρόμο ή δεσμιδώσεις, καταστολή, ή υπνηλία. **Αναζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια** εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα αφότου σας χορηγηθεί το EXPAREL liposomal. Πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση υπερβολικής ποσότητας βουπιβακαΐνης περιλαμβάνουν σπασμούς (κρίσεις), απώλεια της συνείδησης και καρδιακή προσβολή (βλ. επίσης παράγραφο 4 αυτού του φύλλου οδηγιών).

- Καρδιαγγειακές καταστάσεις

Καρδιαγγειακές καταστάσεις μπορεί επίσης να παρουσιαστούν ορισμένες φορές μετά τη χρήση τοπικών αναισθητικών. Τα σημεία που πρέπει να προσέξετε περιλαμβάνουν: μη φυσιολογικό/ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό, χαμηλή αρτηριακή πίεση, λιποθυμία, ζάλη ή σκοτοδίνη, κόπωση (κούραση), δύσπνοια, ή θωρακικό πόνο. Ορισμένες φορές μπορεί επίσης να παρουσιαστεί καρδιακή προσβολή. **Αναζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια** εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα αφότου σας χορηγηθεί το EXPAREL liposomal (βλ. επίσης παράγραφο 4 αυτού του φύλλου οδηγιών).

- Μεθαιμοσφαιριναιμία

Η μεθαιμοσφαιριναιμία είναι μια διαταραχή του αιμοποιητικού συστήματος που επηρεάζει τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Αυτή η κατάσταση μπορεί να παρουσιαστεί αμέσως ή λίγες ώρες μετά τη χρήση τοπικών αναισθητικών. Τα σημεία και τα συμπτώματα που πρέπει να προσέξετε περιλαμβάνουν: ανοικτό ή γκρι/μπλε χρώμα του δέρματος, δύσπνοια, αίσθημα ζάλης ή λιποθυμίας, σύγχυση, αίσθημα παλμών, ή θωρακικό πόνο. **Αναζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια** εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα αφότου σας χορηγηθεί το EXPAREL liposomal. Ορισμένες φορές η μεθαιμοσφαιριναιμία μπορεί να προκαλέσει πιο σοβαρά συμπτώματα όπως ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό, κρίσεις, κώμα ακόμα και θάνατο (βλ. επίσης παράγραφο 4 αυτού του φύλλου οδηγιών).

- Χονδρόλυση

Χονδρόλυση (αποδόμηση χόνδρου σε αρθρώσεις οστών) έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ενδοαρθρική έγχυση τοπικών αναισθητικών. Το EXPAREL liposomal δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για ενδοαρθρική έγχυση.

Παιδιά και έφηβοι

Το EXPAREL liposomal δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών για τη μείωση του πόνου σε χειρουργικά τραύματα μικρού ή μεσαίου μεγέθους μετά από χειρουργική επέμβαση. Αυτό το φάρμακο δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Το EXPAREL liposomal δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών για τη μείωση του πόνου σε συγκεκριμένο σημείο του σώματος μετά από χειρουργική επέμβαση (όπως στην άρθρωση του γόνατος ή του ώμου). Αυτό το φάρμακο δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και EXPAREL liposomal

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα.

Η λήψη ορισμένων φαρμάκων μαζί μπορεί να είναι επικίνδυνη. Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- Νιτρικά/Νιτρώδη – νιτρογλυκερίνη, νιτροπρωσσικό, οξείδιο του αζώτου, υποξείδιο του αζώτου,
- Τοπικά αναισθητικά – βενζοκαΐνη, λιδοκαΐνη, βουπιβακαΐνη, μεπιβακαΐνη, τετρακαΐνη, πριλοκαΐνη, προκαΐνη, αρτικάΐνη, ροπιβακαΐνη,
- Αντιαρρυθμικά – φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση ακανόνιστου καρδιακού παλμού (αρρυθμία), όπως λιδοκαΐνη και μεξιλετίνη,
- Αντινεοπλασματικά φάρμακα – κυκλοφωσφαμίδη, φλουταμίδη, ρασμπουρικάση, ισοφαμίδη, υδροξουρία,
- Αντιβιοτικά – δαψόνη, σουλφοναμίδες, νιτροφουραντοΐνη, παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ,
- Ανθελονοσιακά - χλωροκίνη, πριμακίνη, κινίνη,
- Αντιεπιληπτικά – φαινυτοΐνη, βαλπροϊκό νάτριο, φαινοβαρβιτάλη,
- Άλλα φάρμακα – ακεταμινοφαΐνη (παρακεταμόλη), μετοκλοπραμίδη (για στομαχικά προβλήματα και κατά της ναυτίας), σουλφασαλαζίνη (για φλεγμονώδεις καταστάσεις), ιωδιούχος ποβιδόνη (τοπικό αντισηπτικό).

Εάν έχετε αμφιβολίες για οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, ρωτήστε το γιατρό σας.

Κόηση και θηλασμός

Το EXPAREL liposomal **ΔΕΝ** συνιστάται για έγκυες γυναίκες και γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη. Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το EXPAREL liposomal περνάει στο μητρικό γάλα σε πολύ χαμηλά επίπεδα και θα μπορούσε να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στο μωρό σας. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού θηλάσετε το μωρό σας. Αυτός θα αποφασίσει εάν θα πρέπει να σταματήσετε να θηλάζετε το μωρό σας ή εάν δεν θα πρέπει να σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το EXPAREL liposomal μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να νοιώθετε πράγματα ή να κινηστείτε φυσιολογικά για έως και 5 ημέρες αφότου σας χορηγηθεί το φάρμακο. Δεν θα πρέπει να οδηγείτε ή να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα εάν έχετε οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Το EXPAREL liposomal περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει 21 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου άλατος) σε κάθε φιαλίδιο των 10 mL, και σε 42 mg σε κάθε φιαλίδιο των 20 mL. Αυτό ισοδυναμεί με το 1,1% και 2,1%, αντίστοιχα, της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με την διατροφή για έναν ενήλικα.

3. Πώς θα σας χορηγηθεί το EXPAREL liposomal

Το EXPAREL liposomal θα σας χορηγηθεί από το γιατρό σας κατά τη διάρκεια της χειρουργικής σας επέμβασης.

Η συνιστώμενη δόση που θα σας χορηγηθεί θα αποφασιστεί από το γιατρό σας. Θα εξαρτηθεί από τον τύπο ανακούφισης πόνου που χρειάζεστε και το μέρος του σώματός σας στο οποίο θα ενεθεί το φάρμακο. Θα εξαρτηθεί επίσης από το μέγεθος του χειρουργικού πεδίου και τη φυσική σας κατάσταση.

Το EXPAREL liposomal θα σας χορηγηθεί ως ένεση. Ο γιατρός σας θα ενέσει το EXPAREL liposomal σε ένα από τα ακόλουθα σημεία:

- στο σημείο της επέμβασης,
- κοντά στα νεύρα που τροφοδοτούν την περιοχή του σώματος όπου έγινε η επέμβαση.

Εάν σας δοθεί μεγαλύτερη δόση EXPAREL liposomal από την κανονική

Το EXPAREL liposomal προορίζεται για χρήση από εκπαιδευμένους γιατρούς οι οποίοι θα ελέγξουν την αρτηριακή σας πίεση, τον καρδιακό ρυθμό, τον αναπνευστικό ρυθμό, την κατάσταση συνείδησης και θα παρακολουθούν για τυχόν σημεία που υποδεικνύουν ότι έχετε λάβει υπερβολική ποσότητα βουπιβακαΐνης μετά τη χορήγηση του EXPAREL liposomal.

Αναζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε οποιοσδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αφότου σας χορηγηθεί το EXPAREL liposomal (βλ. επίσης παράγραφο 4 αυτού του φύλλου οδηγιών). Αυτά είναι σημεία ότι έχετε λάβει υπερβολική ποσότητα βουπιβακαΐνης.

- κρίσεις (σπασμοί),
- απώλεια συνείδησης,
- αίσθημα ανησυχίας ή άγχους,
- δυσκολία στην ομιλία,
- αίσθημα ζάλης ή λιποθυμίας,
- έμετος ή τάση προς έμετο
- μούδιασμα και μυρμηκίαση του στόματος και των χειλέων,
- αλλαγές στην όραση, στην ακοή, ή στη γεύση,
- τρόμος ή δεσμιδώσεις,
- αίσθημα υπνηλίας, σύγχυσης ή όχι σε πλήρη εγρήγορση,
- αυξημένη ή μειωμένη αρτηριακή πίεση,
- αυξημένος ή μειωμένος καρδιακός ρυθμός.

Εάν παραλείψετε μια δόση EXPAREL liposomal

Είναι απίθανο να παραλείψετε μια δόση. Το EXPAREL liposomal θα σας χορηγηθεί από το γιατρό σας μόνο μία φορά (κατά τη διάρκεια της χειρουργικής σας επέμβασης).

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αναζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες έχουν αναφερθεί με τη χρήση άλλων τοπικών αναισθητικών (βλ. παράγραφο 2):

- μη φυσιολογικός/ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός, χαμηλή αρτηριακή πίεση, λιποθυμία, ζάλη ή τάση λιποθυμίας, κόπωση, δύσπνοια, θωρακικός πόνος, καρδιακή ανακοπή (συμπτώματα καρδιαγγειακής αντίδρασης).
- ανησυχία, άγχος, δυσκολία στην ομιλία, τάση λιποθυμίας, ναυτία ή έμετο, μούδιασμα και μυρμηκίαση του στόματος και των χειλέων, μεταλλική γεύση, εμβοές (δηλ. βουητό στα αυτιά), ζάλη, θολή όραση, τρόμο ή δεσμιδώσεις, καταστολή, υπνηλία, κρίσεις (συμπτώματα αντίδρασης του κεντρικού νευρικού συστήματος).
- κνίδωση ή δερματικό εξάνθημα, διόγκωση γύρω από τα μάτια, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το λαιμό, δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή, ταχύς καρδιακός παλμός, ναυτία, έμετος, αίσθημα ζάλης ή λιποθυμίας, ή πυρετός (συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης).
- ανοικτό ή γκρι/μπλε χρώμα του δέρματος, δύσπνοια, τάση λιποθυμίας ή λιποθυμία, σύγχυση, αίσθημα παλμών, θωρακικός πόνος, ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός, κρίσεις, ή κώμα (συμπτώματα μεθαιμοσφαιριναιμίας).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να περιλαμβάνουν:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- στρέβλωση της αίσθησης της γεύσης,
- δυσκοιλιότητα,
- έμετος ή τάση προς έμετο,
- απώλεια αίσθησης στο στόμα.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- αίσθηση θερμού,
- γενικός μωλωπισμός ή πτώσεις,
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα εξετάσεων αίματος,
- αρθραλγία,
- μειωμένη κινητικότητα ή ακούσιες/μη ελεγχόμενες κινήσεις του σώματος,
- βλάβη, πόνος, σπασμοί, δεσμιδώσεις ή αδυναμία στους μυς,
- αίσθηση καύσου,
- πονοκέφαλος,
- απώλεια αίσθησης,
- κνησμάδες δέρμα ή ερεθισμός δέρματος.

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- κοιλιακή δυσφορία, τυμπανισμός ή δυσπεψία,
- διάρροια,
- ξηροστομία, δυσκολία ή πόνος κατά την κατάποση,
- κνησμός εντός του στόματος,
- υπερβολικό σάλιο μέσα στο στόμα,

- ρίγη,
- πόνος (στην κοιλιά, στην περιοχή του τραύματος, στους μυς, στη βουβωνική χώρα, στις παλάμες ή στα πέλματα),
- διόγκωση στους αστραγάλους, στα πέλματα, στα πόδια ή στις αρθρώσεις,
- δυσκαμψία στις αρθρώσεις,
- μη φυσιολογικό ΗΚΓ,
- φρέσκο αίμα διέρχεται από τον πρωκτό, συνήθως με τα κόπρανα,
- αίσθημα κούρασης,
- μερική παράλυση,
- δυσκολία στην αναπνοή,
- ερυθρότητα του δέρματος ή γύρω από την περιοχή του τραύματος,
- επιπλοκές (π.χ. ερυθρότητα, διόγκωση, πόνος) στην περιοχή τραύματος,
- υπερβολική εφίδρωση,
- δυσχρωματισμός ονύχων.

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- ανικανότητα ούρησης (δηλ. πλήρους ή μερικής κένωσης της κύστης),
- Το Exparel liposomal δεν δρα.

Ορισμένες από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να παρατηρηθούν πιο συχνά σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 ετών ή άνω.

Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 ετών ή άνω

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- αναιμία

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- αίσθηση μυρμηγκιάσματος (σαν βελόνες),
- απώλεια ακοής,
- ταχεία αναπνοή,
- καθυστερημένη ανάνηψη από αναισθησία.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το EXPAREL liposomal

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση του φιαλιδίου μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.

Το EXPAREL liposomal μπορεί επίσης να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (κάτω από 25°C) για έως 30 ημέρες σε σφραγισμένα, κλειστά φιαλίδια. Τα φιαλίδια δεν θα πρέπει να ψύχονται εκ νέου.

Μετά το πρώτο άνοιγμα

Η χημική και η φυσική εν χρήσει σταθερότητα του EXPAREL liposomal που αποσύρθηκε από φιαλίδια και μεταφέρθηκε σε σύριγγες από πολυπροπυλένιο καταδείχτηκε για 48 ώρες όταν φυλάχθηκε σε ψυγείο (2°C έως 8°C), ή 6 ώρες όταν φυλάχθηκε σε θερμοκρασία δωματίου (μικρότερη των 25°C). Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι κατά την περίοδο χρήσης χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να είναι μεγαλύτεροι από 24 ώρες στους 2°C έως 8°C, εκτός εάν το άνοιγμα έχει λάβει χώρα σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες συνθήκες ασηψίας.

Μετά την αραίωση

Η χημική και η φυσική εν χρήσει σταθερότητα του EXPAREL liposomal όταν αναμιγνύεται με άλλα σκευάσματα βουπιβακαΐνης έχει καταδειχτεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (κάτω από 25°C). Όταν αναμιγνύεται με χλωριούχο νάτριο 9 mg/mL (0,9%) ή γαλακτικό διάλυμα Ringer, η χημική και η φυσική εν χρήσει σταθερότητα έχει καταδειχτεί για 4 ώρες όταν φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C έως 8°C) και σε θερμοκρασία δωματίου (κάτω από 25°C). Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η μέθοδος αραίωσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιολογικής μόλυνσης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι εν χρήσει χρόνοι και συνθήκες φύλαξης αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το EXPAREL liposomal

Η δραστική ουσία είναι η βουπιβακαΐνη. Κάθε mL περιέχει 13,3 mg/mL βουπιβακαΐνη σε ενέσιμη λιποσωμική διασπορά παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Κάθε φιαλίδιο των 10 mL ενέσιμης διασποράς παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 133 mg βουπιβακαΐνης ως ελεύθερη βάση.

Κάθε φιαλίδιο των 20 mL ενέσιμης διασποράς παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 266 mg βουπιβακαΐνης ως ελεύθερη βάση.

Τα άλλα συστατικά είναι διρουκοϋλοφωσφατιδυλοχολίνη (DEPC), διπαλμιτοϋλοφωσφατιδυλογλυκερόλη (DPPG), χοληστερόλη για παρεντερική χρήση, τρικαπρυλίνη, νάτριο χλωριούχο, φωσφορικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του EXPAREL liposomal και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το EXPAREL liposomal είναι μια λευκή έως υπόλευκη ενέσιμη διασπορά παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Είναι διαθέσιμο σε 10 mL ή 20 mL, μίας χρήσης, γυάλινα φιαλίδια με γκρι βουτυλικό ελαστικό πώμα εισχώρησης από αιθυλενοτετραφθοροαιθυλένιο, και αφαιρούμενο αποσπώμενο σφράγισμα αλουμινίου/πολυπροπυλενίου.

Κάθε συσκευασία περιέχει 4 ή 10 φιαλίδια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Σημαντικό: Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στις Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) προτού χρησιμοποιήσετε.

Κάθε φιαλίδιο EXPAREL liposomal προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Τα κλειστά φιαλίδια του EXPAREL liposomal θα πρέπει να φυλάσσονται σε ψυγείο σε θερμοκρασία μεταξύ 2°C έως 8°C. Το EXPAREL liposomal δεν πρέπει να καταψύχεται.

Τα σφραγισμένα, κλειστά φιαλίδια του EXPAREL liposomal μπορούν επίσης να φυλάσσονται σε θερμοκρασία δωματίου (μικρότερη των 25°C) για έως 30 ημέρες. Τα φιαλίδια δεν θα πρέπει να ψύχονται εκ νέου.

Μετά το πρώτο άνοιγμα

Η χημική και η φυσική εν χρήσει σταθερότητα του EXPAREL liposomal που αποσύρθηκε από φιαλίδια και μεταφέρθηκε σε σύριγγες από πολυπροπυλένιο καταδείχτηκε για 48 ώρες όταν φυλάχθηκε σε ψυγείο (2°C έως 8°C), ή 6 ώρες όταν φυλάχθηκε σε θερμοκρασία δωματίου (μικρότερη των 25°C). Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι κατά την περίοδο χρήσης χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να είναι μεγαλύτεροι από 24 ώρες στους 2°C έως 8°C, εκτός εάν το άνοιγμα έχει λάβει χώρα σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες συνθήκες ασηψίας.

Μετά την αραίωση

Η χημική και η φυσική εν χρήσει σταθερότητα του EXPAREL liposomal όταν αναμιγνύεται με άλλα σκευάσματα βουπιβακαΐνης έχει καταδειχτεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (κάτω από 25°C). Όταν αναμιγνύεται με χλωριούχο νάτριο 9 mg/mL (0,9%) ή γαλακτικό διάλυμα Ringer, η χημική και η φυσική εν χρήσει σταθερότητα έχει καταδειχτεί για 4 ώρες όταν φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C έως 8°C) και σε θερμοκρασία δωματίου (κάτω από 25°C). Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η

μέθοδος αραίωσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιολογικής μόλυνσης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι εν χρήσει χρόνοι και συνθήκες φύλαξης αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Τα φιαλίδια του EXPAREL liposomal θα πρέπει να επιθεωρούνται οπτικά πριν από τη χορήγηση. Τα φιαλίδια θα πρέπει να αναποδογυρίζονται ελαφρά προκειμένου να γίνει επαναιώρηση των σωματιδίων στη διασπορά αμέσως πριν από την απόσυρση από το φιαλίδιο. Μπορεί να χρειάζεται να αναποδογυρίσετε πολλαπλές φορές εάν το περιεχόμενο του φιαλιδίου έχει κατακάψει.

Το EXPAREL liposomal ενδείκνυται για χορήγηση μονής δόσης μόνο. Η μέγιστη δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 266 mg (20 mL). Η συνιστώμενη δόση για τοπική διήθηση βασίζεται στο μέγεθος του χειρουργικού πεδίου, στον όγκο που απαιτείται για να καλύψει την περιοχή και σε παράγοντες για κάθε ασθενή μεμονωμένα οι οποίοι μπορεί να επηρεάσουν την ασφάλεια ενός τοπικού αναισθητικού αμιδικού τύπου (βλ. ΠΧΠ παράγραφο 4.2).

Το EXPAREL liposomal μπορεί να χορηγείται στην έτοιμη προς χρήση διασπορά ή αραιωμένο σε συγκέντρωση έως και 0,89 mg/mL (δηλ. 1:14 αραίωση κατ' όγκο) με 9 mg/mL (0,9%) χλωριούχου νατρίου ή γαλακτικό διάλυμα Ringer. Το EXPAREL liposomal δεν πρέπει να αναμιγνύεται με οποιαδήποτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, ούτε να αραιώνεται με νερό ή άλλους υποτονικούς παράγοντες καθώς θα οδηγήσει σε διάσπαση των λιποσωμικών σωματιδίων.

Το EXPAREL liposomal είναι ένα λιποσωμικό παρασκεύασμα και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται εναλλάξιμα με σκευάσματα βουπιβακαΐνης. Η υδροχλωρική βουπιβακαΐνη (σκευάσματα άμεσης απελευθέρωσης) και το EXPAREL liposomal μπορούν να χορηγούνται ταυτόχρονα στην ίδια σύριγγα εφόσον ο λόγος της δόσης σε χιλιοστόγραμμα του διαλύματος βουπιβακαΐνης προς EXPAREL liposomal δεν υπερβαίνει το 1:2. Η συνολική ποσότητα HCl βουπιβακαΐνης και EXPAREL liposomal όταν συγχωρηθούν δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα ισοδύναμα των 400 mg HCl βουπιβακαΐνης σε ενήλικες. Η ποσότητα της βουπιβακαΐνης στο EXPAREL liposomal εκφράζεται ως η ελεύθερη βάση βουπιβακαΐνης, επομένως, όταν υπολογίζεται η συνολική δόση βουπιβακαΐνης για συγχωρήγηση, η ποσότητα της βουπιβακαΐνης από το EXPAREL liposomal θα πρέπει να μετατρέπεται στο ισοδύναμο της HCl βουπιβακαΐνης πολλαπλασιάζοντας τη δόση του EXPAREL liposomal με συντελεστή 1,128.

Συνιστάται προσοχή κατά τη συγχωρήγηση EXPAREL liposomal και HCl βουπιβακαΐνης, ιδιαίτερα όταν γίνεται χορήγηση σε εξαιρετικά αγγειοβριθείς περιοχές όπου αναμένεται υψηλότερη συστηματική απορρόφηση (βλ. ΠΧΠ παράγραφο 4.4).

Η χορήγηση του EXPAREL liposomal μπορεί να ακολουθεί τη χορήγηση λιδοκαΐνης μετά από καθυστέρηση 20 λεπτών ή περισσότερο.

Όταν εφαρμόζεται ένα τοπικό αντισηπτικό όπως ιωδιούχος ποβιδόνη, θα πρέπει να αφήνετε την περιοχή να στεγνώσει προτού χορηγήσετε το EXPAREL liposomal σε αυτό το σημείο. Δεν θα πρέπει να επιτρέπεται στο EXPAREL liposomal να έρθει σε επαφή με αντισηπτικά όπως η ιωδιούχος ποβιδόνη στο διάλυμα.

Το EXPAREL liposomal θα πρέπει να ενίεται αργά (γενικά 1 έως 2 mL ανά ένεση) χρησιμοποιώντας μια βελόνα 25 gauge ή μεγαλύτερου διαμετρήματος. Στο χειρουργικό πεδίο θα πρέπει να γίνεται συχνά αναρρόφηση, όταν είναι κλινικά κατάλληλο, κατά τη χορήγηση για τον έλεγχο τυχόν αίματος και προκειμένου να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος ακούσιας ενδαγγειακής ένεσης.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.