

**BILAGA 1**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml injektionsvätska, depotdispersion  
EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml injektionsvätska, depotdispersion

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 13,3 mg bupivakain i en multivesikulär liposomal dispersion.

Varje injektionsflaska med 10 ml injektionsvätska, depotdispersion innehåller 133 mg bupivakain.

Varje injektionsflaska med 20 ml injektionsvätska, depotdispersion innehåller 266 mg bupivakain.

### Hjälpämne(n) med känd effekt

- Varje 10 ml injektionsflaska innehåller 21 mg natrium.
- Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 42 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, depotdispersion.

Vit till benvit vattenhaltig liposomal dispersion.

Injektionsvätska, depotdispersion har ett pH mellan 5,8 och 7,8 och är isoton (260-330 mOsm/kg).

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

EXPAREL liposomal är avsett för brakialplexusblockad eller femoralisblockad vid behandling av postoperativ smärta hos vuxna och infiltration i operationsområdet för behandling av somatisk postoperativ smärta från små till medelstora kirurgiska sår hos vuxna (se avsnitt 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

EXPAREL liposomal ska administreras i en vårdssituation där utbildad personal och lämplig återupplivningsutrustning är tillgänglig för omedelbar behandling av patienter som visar tecken på neurologisk toxicitet eller kardiotoxicitet.

### Dosering

Den rekommenderade dosen EXPAREL liposomal är baserad på följande faktorer:

- Operationsområdets storlek
- Volym som krävs för att täcka området
- Individuella patientfaktorer

En maximal dosering på 266 mg (20 ml outspätt läkemedel) får inte överskridas.

#### *Infiltration i operationsområdet (från små till medelstora kirurgiska sår)*

- Hos patienter som genomgått bunioektomi administrerades totalt 106 mg (8 ml) EXPAREL liposomal, 7 ml infiltrerades i de vävnader som omger osteotomin och 1 ml infiltrerades i den subkutana vävnaden.
- Hos patienter som genomgått hemorrojdektomi injicerades totalt 266 mg (20 ml) EXPAREL liposomal spätt med 10 ml vanlig koksaltlösning, till en total volym på 30 ml. Injektionen delades upp i sex lika delar à 5 ml och genom att visualisera analsfinktern som en urtavla infiltrerades långsamt en del i var och en av de jämna siffrorna för att skapa en blockad av operationsområdet.

#### *Perifer nervblockad (femoral- och brakialplexus)*

- Hos patienter som genomgått total knäledsplastik (TKA) administrerades total 266 mg (20 ml) EXPAREL liposomal som en femoralisblockad.
- Hos patienter som genomgått total axelledsplastik eller reparation av rotatorkuffen administrerades totalt 133 mg (10 ml) EXPAREL liposomal spätt med 10 ml normal koksaltlösning, till en total volym på 20 ml, som en nervblockad i brakialplexus.

#### Samtidig administrering med andra lokalbedövningsmedel

De toxiska effekterna av lokalbedövningsmedel är additiva och samtidig administrering ska, med hänsyn tagen till dosen lokalbedövningsmedel och den utdragna farmakokinetiska profilen för EXPAREL liposomal, ske med försiktighet och inkludera övervakning av neurologiska och kardiovaskulära effekter relaterade till systemisk toxicitet av lokalbedövningsmedel, se avsnitt 4.5.

EXPAREL liposomal är en liposomal beredning och ska inte bytas ut mot andra beredningar av bupivakain. Bupivakainhydroklorid (beredningar med omedelbar frisättning) och EXPAREL liposomal kan administreras samtidigt i samma spruta så länge förhållandet mellan dosen av bupivakainlösning i milligram och EXPAREL liposomal inte överskrider 1:2. Vid beredning av en blandning ska den totala mängden bupivakain som används (EXPAREL liposomal + bupivakainhydroklorid) inte överstiga motsvarande 400 mg bupivakainhydroklorid. Mer information finns i avsnitt 4.4.

#### Särskilda populationer

##### *Äldre patienter (65 år eller äldre)*

Försiktighet ska iakttas vid val av dos av EXPAREL liposomal till äldre patienter eftersom det är känt att bupivakain i huvudsak utsöndras via njurarna och risken för toxiska reaktioner av bupivakain kan vara större hos patienter med nedsatt njurfunktion. Ingen dosjustering krävs, men högre känslighet hos vissa äldre individer kan inte uteslutas (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Risken för fall kan öka hos äldre patienter.

##### *Nedsatt njurfunktion*

Det är känt att bupivakain eller dess metaboliter i huvudsak utsöndras via njurarna och risken för toxiska reaktioner kan vara större hos patienter med nedsatt njurfunktion. Nedsatt njurfunktion ska beaktas vid val av dos av EXPAREL liposomal (se avsnitt 4.4 och 5.2).

##### *Nedsatt leverfunktion*

Bupivakain metaboliseras via levern. Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng 5-6) eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng 7-9). Data för att rekommendera användning av EXPAREL liposomal till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng  $\geq 10$ ) är otillräckliga (se avsnitt 4.4 och 5.2).

##### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för EXPAREL liposomal för barn i åldern 1 år till under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

EXPAREL liposomal ska inte ges till barn under 1 års ålder eftersom nyfödda barn och spädbarn har en nedsatt förmåga att metabolisera bedövningsmedel på grund ett outvecklat leversystem.

#### Administreringssätt

EXPAREL liposomal ska endast administreras som infiltration eller perineural användning.

EXPAREL liposomal är endast avsett för engångsadministrering

EXPAREL liposomal ska injiceras långsamt (generellt 1 till 2 ml per injektion) med frekvent aspiration när det är kliniskt lämpligt, för att kontrollera om det finns blod och minska risken för oavsiktlig intravaskulär injektion.

EXPAREL liposomal ska administreras med en ihålig nål i storleken 25 gauge eller en större, för att bibehålla den strukturella integriteten hos de liposomala bupivakainpartiklarna.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Överkänslighet mot lokala bedövningsmedel av amidtyp
- Bedövning med obstetrisk paracervikalblockad på grund av risken för fosterbradykardi eller fosterdöd.
- Intravaskulär administrering.
- Intraartikulär administrering (se avsnitt 4.4).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Effekt och säkerhet har inte fastställts vid stora buk-, blodkärls och thoraxoperationer.

#### Systemisk toxicitet av lokalbedövningsmedel (LAST)

Eftersom som det finns en eventuell risk för svåra livshotande biverkningar i samband med administrering av bupivakain, ska alla läkemedel som innehåller bupivakain administreras i en miljö med utbildad personal och utrustning tillgänglig för att snabbt behandla patienter som uppvisar tecken på neurologisk toxicitet eller kardiotoxicitet.

Noggrann och kontinuerlig övervakning av kardiovaskulära och respiratoriska (adekvat ventilation) vitala tecken och patientens medvetandegrad ska ske efter injektion av bupivakain. Rastlöshet, ångest, osammanhängande tal, ostadighetskänsla, domning och stickningar i munnen och på läpparna, metallsmak, tinnitus, yrsel, dimsyn, tremor, ryckningar, depression eller sömnhet kan vara tidiga varningssignaler på systemisk toxicitet i centrala nervsystemet.

Toxiska blodkoncentrationer av lokalbedövningsmedel hämmar hjärtats överledning och excitabilitet och kan leda till atrioventrikulärt block, ventrikulär arytm och hjärtstillestånd, vilka kan vara dödliga. Dessutom hämmar toxiska blodkoncentrationer av lokalbedövningsmedel myokardkontraktion och orsaka perifer vasodilatation som leder till minskad hjärtminutvolym och arteriellt blodtryck.

Akuta situationer på grund av neurologisk eller kardiovaskulär toxicitet av lokala bedövningsmedel är generellt relaterade till höga plasmakoncentrationer som inträffat under terapeutisk användning av lokalbedövningsmedel eller på grund av oavsiktlig intravaskulär injektion av lokalbedövningsmedel (se avsnitt 4.3 och 4.9).

Injektion av flera doser av bupivakain och andra läkemedel som innehåller amider kan orsaka signifikanta öknningar av plasmakoncentrationer vid varje upprepad dos. Detta på grund av långsam ackumulering av den aktiva substansen eller dess metaboliter eller på grund av långsam metabol nedbrytning. Tolerans mot förhöjda blodkoncentrationer varierar med patientens status.

Eventuella fall av LAST har observerats efter godkännande för försäljning. Även om majoriteten av fallen debuterade mindre än 1 timme efter administrering av EXPAREL liposomal, rapporterades ett litet antal med en tid till debut som översteg 24 timmar. Inget samband mellan fall av eventuell LAST och kirurgiskt ingrepp eller administreringsväg har setts med EXPAREL liposomal. Upprepad administrering av EXPAREL liposomal, överdosering eller samtidig användning med andra lokalbedövningsmedel kan öka risken för LAST (se avsnitt 4.5).

### Neurologiska effekter

Reaktioner i centrala nervsystemet kännetecknas av excitation och/eller depression. Rastlöshet, ångest, yrsel, tinnitus, dimsyn eller tremor kan uppkomma som eventuellt utvecklas till kramper. Excitation kan vara övergående eller frånvarande och depression kan vara första manifestationen på en biverkning. Detta kan snabbt följas av sömnhet som övergår till medvetlöshet och andningsstillestånd. Andra effekter på centrala nervsystemet kan inkludera illamående, kräkningar, frossa och pupillsammandragning. Incidensen av kramper som är associerade med användning av lokalbedövningsmedel varierar med det utförda ingreppet och den totalt administrerade dosen.

Neurologiska effekter efter infiltration i operationsområdet kan inkludera ihållande bedövning, parestesi, svaghet och förlamning, vilka samtliga innebär en långsam, ofullständig återhämtning eller ingen återhämtning.

### Nedsatt kardiovaskulär funktion

Bupivakain ska också användas med försiktighet till patienter med nedsatt kardiovaskulär funktion. Detta då de kan ha sämre förmåga att kompensera för funktionella förändringar associerade med den förlängning av atrioventrikulär överledning som dessa läkemedel framkallar.

### Nedsatt leverfunktion

Bupivakain metaboliseras via levern och ska således användas med försiktighet till patienter med leversjukdom. Patienter med svår leversjukdom löper större risk att utveckla toxiska plasmakoncentrationer på grund av oförmåga att metabolisera lokalbedövningsmedel på ett normalt sätt. Ökad övervakning av systemisk toxicitet av lokalbedövningsmedel ska övervägas hos patienter med måttlig till svår leversjukdom (se avsnitt 4.2 och 5.2).

### Nedsatt njurfunktion

Endast 6 % av bupivakain utsöndras oförändrad i urinen. Det är känt att metaboliter av bupivakain i hög grad utsöndras via njurarna. Utsöndring i urinen påverkas av urinens perfusion och faktorer som påverkar urinens pH. Acidifiering av urinen påskyndar njurelimineringen av lokalbedövningsmedel. Olika farmakokinetiska parametrar hos lokalbedövningsmedlet kan förändras signifikant vid njursjukdom, faktorer som påverkar urinens pH och renalt blodflöde. Risken för toxiska reaktioner av detta läkemedel kan således vara högre hos patienter med nedsatt njurfunktion.

### Allergiska reaktioner

Allergiliknande reaktioner kan i sällsynta fall uppkomma till följd av överkänslighet mot lokalbedövningsmedlet eller mot andra innehållsämnen i beredningen. Dessa reaktioner kännetecknas av tecken såsom urtikaria, klåda, erytem, angioneurotiskt ödem (inklusive struphuvudödem), takykardi, nysning, illamående, kräkningar, yrsel, svimning, kraftig svettning, förhöjd temperatur och eventuella anafylaktoidliknande symtom (inklusive svår hypotoni). Korskänslighet bland produkter i gruppen lokalbedövningsmedel av amidtyp har rapporterats. Allergiska symtom ska behandlas symtomatiskt.

## Kondrolys

Intraartikulära infusioner av lokalbedövningsmedel, inklusive EXPAREL liposomal, efter artroskopi och andra kirurgiska ingrepp är kontraindicerade (se avsnitt 4.3). Det finns rapporter efter godkännandet för försäljning om kondrolys hos patienter som fått sådana infusioner.

## Methemoglobinemi

Fall av methemoglobinemi har rapporterats i samband med användning av lokalbedövningsmedel. Även om alla patienter löper risk för methemoglobinemi är spädbarn under 6 månader och patienter med glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist, medfödd eller idiopatisk methemoglobinemi, hjärt- eller lungproblem eller samtidig exponering för oxiderande läkemedel eller deras metaboliter (se avsnitt 4.5) mer känsliga för att utveckla kliniska manifestationer på tillståndet. Om lokalbedövningsmedel måste användas hos dessa patienter rekommenderas noggrann övervakning av tecken och symtom på methemoglobinemi.

Tecken och symtom på methemoglobinemi kan uppkomma omedelbart eller kan vara fördröjda och uppkomma några timmar efter exponering och kännetecknas av en cyanotisk missfärgning av huden och onormal färg på blodet. Methemoglobinnivåer kan fortsätta att stiga och omedelbar behandling krävs således för att förhindra allvarigare biverkningar i centrala nervsystemet och det kardiovaskulära systemet, inklusive kramper, koma, arytmier och dödsfall. Bupivakain och andra oxiderande läkemedel ska sättas ut. Beroende på symtomens svårighetsgrad kan patienterna svara på stödjande vård (dvs. syrgasbehandling, hydrering). Svårare symtom kan kräva behandling med metylenblått, utbytestransfusion eller hyperbar syrgasbehandling.

## Varningar och försiktighetsåtgärder specifika för EXPAREL liposomal

Olika beredningar av bupivakain är inte bioekvalenta även om milligramdosen är densamma. Därför är det inte möjligt att omvandla dosen från andra beredningar av bupivakain till EXPAREL liposomal eller tvärtom. Inga byten mot andra läkemedel som innehåller bupivakain ska göras.

Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av EXPAREL liposomal och bupivakainhydroklorid, särskilt vid administrering i mycket kärlrika områden där hög systemisk absorption förväntas.

Användning av EXPAREL liposomal följt av andra bupivakainberedningar har inte studerats i kliniska studier. Baserat på den kliniska situationen kan dock bupivakainhydroklorid administreras om man tar hänsyn till relevanta farmakokinetiska profiler och den enskilda patienten. I likhet med alla lokalbedövningsmedel måste läkare bedöma den systemiska toxicitetsrisken av lokalbedövningsmedel baserat på total dos och administreringstidpunkt.

EXPAREL liposomal har inte utvärderats för följande användningar och rekommenderas därför inte för dessa typer av smärtlindringar eller administreringsvägar:

- epidural
- intratekal

EXPAREL liposomal rekommenderas inte för femoralisblockad om tidig mobilisering och gående är en del av patientens återhämtningsplan (se avsnitt 4.7). Sensoriskt och/eller motoriskt bortfall kan uppkomma vid användning av EXPAREL liposomal. Detta är dock tillfälligt och graden av förlust och dess varaktighet varierar beroende på injektionsställe och administrerad dos. Kliniska studier har visat att tillfälligt sensoriskt och/eller motoriskt bortfall kan kvarstå i upp till 5 dagar.

## Hjälpämnen med känd effekt

### *Natrium*

Detta läkemedel innehåller 21 mg natrium per 10 ml injektionsflaska och 42 mg natrium per 20 ml injektionsflaska, motsvarande 1,1 % respektive 2,1 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Användning av EXPAREL liposomal med andra lokalbedövningsmedel

Vid tillägg av lokalbedövningsmedel som administreras inom 96 timmar efter administrering av EXPAREL liposomal ska den totala exponeringen för bupivakain beaktas.

EXPAREL liposomal ska användas med försiktighet till patienter som får andra lokalbedövningsmedel eller aktiva substanser som är strukturellt relaterade till lokalbedövningsmedel av amidtyp, t.ex. vissa antiarytmika, såsom lidokain och mexiletin, eftersom de systemiska toxiska effekterna är additiva.

### *Andra läkemedel med bupivakain*

Påverkan på farmakokinetiska och/eller fysikaliska-kemiska egenskaper hos EXPAREL liposomal när det administreras samtidigt med bupivakainhydroklorid är koncentrationsberoende. Således kan bupivakainhydroklorid administreras samtidigt i samma spruta så länge förhållandet mellan dosen av bupivakainhydroklorid i milligram och EXPAREL liposomal inte överskrider 1:2. Den totala mängden bupivakainhydroklorid och EXPAREL liposomal som administreras samtidigt ska inte överstiga motsvarande 400 mg bupivakainhydroklorid (se avsnitt 4.4 och 6.6).

### *Lokalbedövningsmedel som inte innehåller bupivakain*

EXPAREL liposomal ska endast blandas med bupivakain eftersom blandning med antingen lidokain, ropivakain eller mepivakain har visat sig orsaka omedelbar frisättning av bupivakain från de multivesikulära liposomerna i läkemedlets administreringssystem. När EXPAREL liposomal blandas med lidokain binder lidokain till liposomerna, vilket leder till en omedelbar förskjutning och frisättning av bupivakain. Denna förskjutning kan förhindras genom att säkerställa att EXPAREL liposomal administreras minst 20 minuter efter administrering av lidokain. Det finns inga data som stöder administrering av andra lokalbedövningsmedel före administrering av EXPAREL liposomal.

### *Oxiderande läkemedel*

Patienter som får lokalbedövningsmedel kan löpa ökad risk att utveckla methemoglobinemi vid samtidig exponering för följande oxiderande läkemedel:

Nitrater/nitriter – nitroglycerin, nitroprussid, kväveoxid, lustgas  
Lokalbedövningsmedel - bensokain, lidokain, bupivakain, mepivakain, tetrakain, prilokain, prokain, artikain, ropivakain  
Cellgifter – cyklofosamid, flutamid, rasburikas, isofamid, hydroxiurea  
Antibiotika – dapson, sulfonamider, nitrofurantoin, para-aminosalicylsyra  
Antimalariamedel – klorokin, primakin  
Antikonvulsiva medel – fenytoin, natriumvalproat, fenobarbital  
Andra läkemedel – acetaminofen, metoklopramid, läkemedel som innehåller sulfa (t.ex. sulfasalazin), kinin

### *Övriga läkemedel*

När ett lokalt antiseptikum såsom povidonjod appliceras ska området få torka innan EXPAREL liposomal administreras i samma område. EXPAREL liposomal ska inte komma i kontakt med antiseptika såsom povidonjod i lösning (se även avsnitt 6.2).

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av bupivakain hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3). EXPAREL liposomal rekommenderas inte under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

### Amning

Bupivakain och dess metabolit pipecolylxylidin finns i små mängder i bröstmjölk. Det finns ingen tillgänglig information om läkemedlets effekter på ammande barn eller mjölkproduktion. På grund av risken för allvarliga biverkningar hos ammande spädbarn måste ett beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med EXPAREL liposomal efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

### Fertilitet

Det finns inga kliniska data om effekterna av EXPAREL liposomal på fertilitet.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Bupivakain kan ha påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter ska i förväg informeras om att bupivakain liposomal dispersion kan leda till tillfälligt sensoriskt eller motoriskt bortfall. Risken för sensoriskt och/eller motoriskt bortfall efter behandling med EXPAREL liposomal är tillfällig och varierar i omfattning och varaktighet beroende på injektionsstället, administreringsväg (dvs. infiltration i operationsområdet eller nervblockad) och administrerad dos och kan kvarstå i upp till 5 dagar, vilket har setts i kliniska studier.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna ( $\geq 5\%$ ) som associerades med EXPAREL liposomal i kliniska studier var dysgeusi (6,0 %) och oral hypoestesi (6,5 %).

De allvarligaste biverkningarna som associerades med EXPAREL liposomal var systemtoxiska reaktioner. Systemtoxiska reaktioner uppkommer vanligtvis kort efter administreringen av bupivakain men kan i vissa fall vara fördröjd. Svår toxicitet i centrala nervsystemet av EXPAREL liposomal kan resultera i kramper ( $< 0,001\%$  data efter godkännandet för försäljning). Svåra kardiotoxiska reaktioner av EXPAREL liposomal kan leda till allvarliga hjärtrytmrubbningar (0,7 % i kliniska studier), allvarlig hypotoni (0,7 % i kliniska studier) och/eller hjärtstillestånd ( $< 0,001\%$  data efter godkännandet för försäljning).

### Tabell med lista över biverkningar

De biverkningar som är associerade med EXPAREL liposomal från kliniska studier och data efter godkännandet för försäljning presenteras i tabell 1 enligt MedDRA:s klassificering av organsystem och frekvens. Frekvenser definieras som: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.



**Tabell 1**      **Tabell med läkemedelsbiverkningar**

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Läkemedelsbiverkning</b>
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Överkänslighet
Psykiatriska störningar	Sällsynta	Förvirringstillstånd, ångest
Centrala och perifera nervsystemet:	Vanliga	Dysgeusi
	Mindre vanliga	Motorisk dysfunktion, sensorisk förlust, yrsel, somnolens, hypoestesi, brännande känsla, huvudvärk
	Sällsynta	Synkope, monoplegi, presynkopi, letargi
	Ingen känd frekvens	Kramp, förlamning
Ögon	Sällsynta	Synnedstättning, dimsyn
Öron och balansorgan	Sällsynta	Diplakusis
Hjärtat	Mindre vanliga	Bradykardi, takykardi
	Sällsynta	Förmaksflimmer, takyarytmi, sinustakykardi
	Ingen känd frekvens	Hjärtstillestånd
Blodkärl	Mindre vanliga	Hypotoni
	Sällsynta	Hypertoni, blodvallning
Andningsvägar, bröstorga och mediastinum	Sällsynta	Apné, hypoxi, atelektas, dyspné, orofaryngeal smärta
Magtarmkanalen	Vanliga	Kräkningar, förstoppning, oral hypoestesi, illamående
	Sällsynta	Hematochezi, dysfagi, utspänd buk, obehag i buken, smärta i övre delen av buken, diarré, kraftig salivutsöndring, muntorrhet, dyspepsi, oral klåda, oral parestesi
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Urtikaria, generaliserad kåda, klåda, hudirritation
	Sällsynta	Läkemedelsutslag, hyperhidros, erytem, utslag, missfärgade naglar
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Mindre vanliga	Nedsatt rörlighet, muskelsvaghet, muskelspasmer, muskelyckning, artralgi
	Sällsynta	Ledsvullnad, ljumsksmärta, ledstelheter, muskuloskeletal bröstsmärta, extremitetssmärta
Njurar och urinvägar	Ingen känd frekvens	Urinretention
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga	Feber
	Sällsynta	Perifer svullnad, icke-kardiell bröstsmärta, frossa, värmekänsla, smärta vid injektionsstället, smärta
	Ingen känd frekvens	Avsaknad av effekt
Undersökningar	Mindre vanliga	Förhöjt blodkreatinin, förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas
	Sällsynta	ST-segmentökning på EKG, förhöjt leverenzym, ökat antal vita blodkroppar
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Mindre vanliga	Kontusion, ödem efter ingrepp, fall
	Sällsynta	Muskelskada, serom, sårkomplikationer, erytem vid incisionsstället, procedurrelaterad smärta
	Ingen känd frekvens	Systemisk toxicitet av lokalbedövningsmedel (LAST)

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i Bilaga V.

## **4.9 Överdoser**

### Klinisk presentation

Det finns sällsynta rapporter om överdosering med EXPAREL liposomal ensamt eller i kombination med andra lokalbedövningsmedel. Systemtoxiska reaktioner som primärt involverar centrala nervsystemet och det kardiovaskulära systemet kan uppkomma efter höga blodkoncentrationer av lokalbedövningsmedel. Cirka 30 % av rapporterna om överdosering var associerade med biverkningar.

Tecken och symtom på överdosering kan inkludera CNS-symtom (perioral parestesi, yrsel, dysartri, förvirring, sänkt medvetandegrad, sensoriska störningar och synstörningar och slutligen kramper) och kardiovaskulära effekter (kan variera från hypertoni och takykardi till myokarddepression, hypotension, bradykardi och asystole).

### Behandling av överdosering av lokalbedövningsmedel

Vid det första tecknet på överdosering av lokalbedövningsmedel ska syrgas administreras.

Det första steget vid behandling av kramper, samt hypoventilation eller apné, består av att omedelbart upprätthålla öppna luftvägar och ge assisterad och kontrollerad ventilation med syrgas och ett administreringssystem för omedelbar behandling med positivt luftvägstryck med mask. Omedelbart efter insättning av dessa ventilationsåtgärder ska en utvärdering ske om huruvida cirkulationen är adekvat. Hänsyn ska tas till att läkemedel som används för att behandla kramper ibland hämmar cirkulationen vid intravenös administrering. Om kramperna kvarstår trots adekvat andningsstöd, och om cirkulationsstatus medger, kan ultrakortverkande barbiturater (t.ex. tiopental eller tiamylat) eller en bensodiazepin (t.ex. diazepam) administreras intravenöst i små steg. Stödjade behandling vid cirkulationsdepression kan kräva administrering av intravenösa vätskor och, om tillämpligt en vasopressor, beroende på den kliniska situationen (t.ex. efedrin för att förbättra myokardkontraktion).

Om inte både kramper och kardiovaskulär depression behandlas omedelbart kan de leda till hypoxi, acidosis, bradykardi, dysrytmier och hjärtstillestånd. Om hjärtstillestånd uppkommer ska sedvanliga åtgärder för kardiopulmonell återupplivning sättas in.

Endotrakeal intubering och användning av läkemedel kan vara indicerat efter initial administrering av syrgas med mask om problem tillstöter för att upprätthålla öppna luftvägar eller om långvarigt ventilationsstöd (assisterat eller kontrollerat) är indicerat.

Lipidemulsion har använts för att behandla vissa fall av överdosering efter godkännandet för försäljning.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Anestetika, amider, ATC-kod: N01BB01

### Verkningsmekanism

Bupivakain är kemiskt och farmakologiskt relaterat till lokalbedövningsmedel av amidtyp. Det är en homolog till mepivakain och är kemiskt relaterat till lidokain.

Lokalbedövningsmedel blockerar uppkomsten och överföringen av nervimpulser, troligtvis genom att öka tröskeln för elektrisk excitation i nerven, fördröja fortplantningen av nervimpulsen och minska ökningstakten hos aktionspotentialen.

### Farmakodynamiska effekter

Systemisk absorption av lokalbedövningsmedel ger effekter på det kardiovaskulära systemet och centrala nervsystemet. Vid blodkoncentrationer som uppnås med normala terapeutiska doser och administreringsväg är förändringar av hjärtats överledning, excitabilitet, refraktäritet, kontraktion och perifer vaskulär resistens minimala. Toxiska blodkoncentrationer av lokalbedövningsmedel hämmar dock hjärtats överledning och excitabilitet och kan leda till atrioventrikulär block, ventrikulär arytm och hjärtstillestånd, vilka kan vara dödliga. Dessutom kan toxiska blodkoncentrationer av lokalbedövningsmedel hämma myokardkontraktion och orsaka perifer vasodilatation som leder till minskning av hjärtminutvolym och arteriellt blodtryck.

Plasmanivåer av bupivakain som associeras med toxicitet kan variera. Även om koncentrationer på 2 000 till 4 000 ng/ml har rapporterats framkalla tidiga subjektiva CNS-symtom på bupivakaintoxicitet har symtom på toxicitet rapporterats vid så låga nivåer som 800 ng/ml.

### Klinisk effekt och säkerhet

#### *Kliniska studier som bekräftar effekt*

Effekten av EXPAREL liposomal har utvärderats i fyra dubbelblinda, kontrollerade studier med 703 patienter med måttlig till svår akut smärta (smärtintensitet på  $\geq 4$  på en 0-10-gradig skala). Akut smärta bedömdes 24 timmar efter bunioektomi, 48 timmar efter total axelledsplastik/reparation av rotatorkuff och 72 timmar efter hemorrojdektomi och total knäledsplastik. Av de 703 patienterna fick 352 behandling med EXPAREL liposomal och 351 fick placebo. Patienterna hade lämpligt kön för typen av kirurgi (kvoten män/kvinnor 329/374), genomsnittsåldern var 53,4 år (intervall 18-88 år, [23,2 % (n=163) var  $\geq 65$  år och 6,3 % (n=44) var  $\geq 75$  år (dvs. äldre)], BMI 27,9 kg/m<sup>2</sup> (intervall 18,7-43,9) och deras etnicitet var i huvudsak vit (82,9 %). Primärt effektmått för alla pivotala studier var arean under kurvan (AUC) för smärtintensitetspoäng. Akut smärtbehandling var tillgänglig i alla studier och var skräddarsydd efter typen av kirurgi och klinisk praxis vid tidpunkten för studiens utförande.

**Tabell 2 Sammanfattning av viktiga resultat för effektmått för smärta i fas 3-studier**

Studie/typ av kirurgi	EXPAREL liposomal dos (n) / kontroll (n)	Primärt effektmått	Behandlingskillnad (95 % KI)	P-värde <sup>a</sup>
<b>Sammanfattning av viktiga resultat för effektmått för smärta vid studier av lokal smärtlindring</b>				
Infiltration i operationsområdet/hemorrojdektomi	266 mg (94) / Placebo (93)	AUC NRS-R <sub>0-72</sub>	-61 (-90, -31)	<0,0001
Infiltration i operationsområdet/bunioektomi	106 mg (97) / Placebo (96)	AUC NRS-R <sub>0-24</sub>	-22 (-35, -10)	0,0005
<b>Sammanfattning av viktiga resultat för effektmått för smärta vid studier av regional smärtlindring</b>				
Femoralis blockad / TKA <sup>b</sup>	266 mg (92) / Placebo (91)	AUC NRS-R <sub>0-72</sub>	-96,5 (-144, -49)	<0,0001
Nervblockad av brakialplexus / TSA/RCR	133 mg (69) / Placebo (71)	AUC VAS <sub>0-48</sub>	-118 (-151, -84)	<0,0001

<sup>a</sup>: non-inferiority p-värde; b: TKA-studien var en kombinerad studie av fas 2 (del 1) och fas 3 (del 2); endast resultat för fas 3 visas här. AUC: area under kurvan; NRS-R: numerisk skattningsskala i vila; TKA: total knäledsplastik; VAS: visuell analog skala; TSA: total axelledsplastik; RCR: reparation av rotatorkuff; (n): antal patienter.

**Tabell 3 Sammanfattning av viktiga resultat för effektmått för opioider i fas 3-studier**

Typ av blockad / Typ av kirurgi	EXPAREL liposomal dos / kontroll	Användning av akuta opioidläkemedel	Opioidfria patienter
<b>Sammanfattning av viktiga opioidrelaterade resultat för effektmått vid studier av lokal smärtlindring</b>			
Infiltration i operationsområdet/hemorroidektomi	266 mg / Placebo	Geometrisk LS mean: 9,9 mot 18,2 MME  (45 % minskning av kvoten geometriskt LS mean under 72 timmar; p=0,0006)	Opioidfria under 72 timmar:  (26/94) i EXPAREL liposomal-armen mot (9/93) i placeboarmen (p=0,0007)
Infiltration i operationsområdet/ bunioektomi	106 mg / Placebo	LS mean 3,8 mot 4,7 tabletter  (19 % minskning av genomsnittlig antal Percocet tabletter [5 mg oxikodon/325 mg paracetamol] som använts under 24 timmar ; p=0,0077)	Opioidfria under 24 timmar:  (7/97) i EXPAREL liposomal -armen mot (1/96) i placeboarmen (p=0,040)
<b>Sammanfattning av viktiga opioidrelaterade resultat för effektmått vid studier av regional smärtlindring</b>			
Femoralisblockad <sup>a</sup> / TKA	266 mg / Placebo	Geometriskt LS mean 93,2 mot 122,1 MME  (26 % minskning av kvoten geometriskt LS mean under 72 timmar ; p=0,0016)	Inga patienter opioidfria vid 72 timmar i någon grupp
Nervblockad av brakialplexus / TSA/RCR	133 mg / Placebo	LS mean: 25,0 mot 109,7 MME  (77 % minskning av kvoten geometriskt LS mean under 48 timmar; p=0,0001)	Opioidfria vid 48 timmar:  (9/69) i EXPAREL liposomal-armen mot (1/71) i placeboarmen (p=0,008)

<sup>a</sup>: TKA-studien var en kombinerad studie av fas 2 (del 1) och fas 3 (del 2).

TKA: total knäledsplastik; TSA: total axelledsplastik; RCR: reparation av rotatorokuff; MME = momentmetod; LS mean = minstakvadratmedelvärde.

Av de 1 645 patienterna i de kliniska studierna med EXPAREL liposomal infiltration i operationsområdet och perifer nervblockad var 469 patienter 65 år eller äldre och 122 patienter var 75 år eller äldre.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för EXPAREL liposomal för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för smärtlindring efter kirurgi (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

EXPAREL liposomal är bupivakain inkapslad i det multivesikulära liposomalala administreringssystemet. Vid administrering frisätts bupivakain långsamt från liposomerna under en längre tidsperiod.

## Absorption

Administrering av EXPAREL liposomal leder till detekterbara systemiska plasmanivåer av bupivakain under 96 timmar efter lokal infiltration och under 120 timmar efter nervblockad. I allmänhet har perifera nervblockader visat systemiska plasmanivåer av bupivakain med förlängd varaktighet vid jämförelse med lokal infiltration. Systemiska plasmanivåer av bupivakain efter administrering av EXPAREL liposomal har inget samband med lokal effekt. Frekvensen av systemisk absorption av bupivakain är beroende av den totala dosen administrerat läkemedel, administreringsväg och vaskulariteten vid administreringsstället.

Deskriptiv statistik av farmakokinetiska parametrar av representativa doser av EXPAREL liposomal vid infiltration i operationsområdet och perifer nervblockad anges i tabell 4 respektive tabell 5.

**Tabell 4 Sammanfattning av farmakokinetiska parametrar för bupivakain efter administrering av en engångdos av EXPAREL liposomal via infiltration i operationsområdet**

Parametrar	Kirurgiskt administreringsställe	
	Bunioektomi 106 mg (8 ml)	Hemorroidrektomi 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)	5864 (2 038)	16 867 (7868)
AUC <sub>(inf)</sub> (h•ng/ml)	7105 (2283)	18 289 (7569)
t <sub>1/2</sub> (h)	34 (17)	24 (39)

AUC<sub>0-t</sub> = area under plasmakoncentration-tidskurva från tiden 0 till tidpunkten för den senaste kvantifierbara koncentrationen; AUC<sub>inf</sub> = area under plasmakoncentration-tidskurvan från tidpunkten 0 extrapolerad till oändlighet; C<sub>max</sub> = maximal plasmakoncentration; T<sub>max</sub> = tid att nå C<sub>max</sub>; t<sub>1/2</sub> = skenbar terminal elimineringshalveringstid.

**Tabell 5 Sammanfattning av farmakokinetiska parametrar för bupivakain efter administrering av en engångdos av EXPAREL liposomal via perifer nervblockad**

Parametrar	Perifer nervblockad (kirurgi)			
	Femoralisblockad (total knäledsplastik)		Nervblockad av brakialplexus (total axelledsplastik)	
	133 mg (10 ml) (N=19)	266 mg (20 ml) (N=21)	133 mg (10 ml) (N=32)	266 mg (20 ml) (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> = area under plasmakoncentration- tidskurva från tiden 0 till tidpunkten för den senaste kvantifierbara koncentrationen; AUC<sub>inf</sub> = area under plasmakoncentration-tidskurvar från tiden 0 extrapolerad till oändlighet; C<sub>max</sub> = maximal plasmakoncentration; T<sub>max</sub> = tid att nå C<sub>max</sub>; t<sub>1/2</sub> = skenbar terminal elimineringshalveringstid.

## Distribution

Med EXPAREL liposomal frisätts bupivakain från den liposomala matrixen via en komplex mekanism som omfattar omorganisering av de skyddande lipidmembranen och efterföljande diffusion av läkemedlet under en längre tidsperiod. Efter att bupivakain har frisätts från EXPAREL liposomal och absorberats systemiskt förväntas distribution av bupivakain vara densamma som för alla beredningar med bupivakainhydroklordlösning.

Bupivakain distribueras i viss omfattning till alla kroppsvävnader och höga koncentrationer återfinns i organ med hög perfusion, såsom lever, lungor, hjärta och hjärna. Frekvensen och graden av diffusion

styrts av graden av plasmaproteinbindning, graden av jonisering och graden av lipidlöslighet. Bupivakain har en hög proteinbindningskapacitet (95 %) i huvudsak till surt  $\alpha$ 1-glykoprotein och även till albumin vid högre koncentrationer. Plasmaproteinbindningen av bupivakain är koncentrationsberoende. En hepatisk extraktionskvot på 0,37 har rapporterats för bupivakain i litteraturen efter i.v. administrering. En distributionsvolym vid steady state på 73 l har rapporterats för bupivakain.

### Metabolism

Lokalbedövningsmedel av amidtyp, som bupivakain, metaboliseras primärt i levern via konjugering med glukuronsyra. Bupivakain metaboliseras i stor utsträckning vilket den minimala mängden moderssubstans i urinen visar. Pipecolylxylidin (PPX) är huvudmetaboliten för bupivakain och cirka 5 % av bupivakain omvandlas till PPX. Det primära leverenzymet vid bildande av PPX har visat sig vara CYP3A4 med användning av levermikrosomer, även om CYP2C19 och CYP2D6 kan spela en mindre roll. Hydroxylering av den aromatiska ringen är också en huvudväg för metabolism och resulterar i mindre metaboliter. Lipidkomponenterna i liposomen antas genomgå liknande metabolismvägar som naturligt förekommande lipider.

### Eliminering

Njurarna är det huvudsakliga utsöndringsorganet för de flesta lokala bedövningsmedel och deras metaboliter. Endast 6 % av bupivakain utsöndras oförändrat i urinen. Olika farmakokinetiska parametrar för lokalbedövningsmedel kan förändras signifikant vid njursjukdom, faktorer som påverkar urinens pH och blodflöde i njurarna. Baserat på denna kunskap ska läkare iaktta försiktighet vid administrering av lokalbedövningsmedel till patienter med njursjukdom, inklusive EXPAREL liposomal. Populationsfarmakokinetiska modeller baserade på kliniska studier med EXPAREL liposomal har visat att skenbar clearance ligger mellan 22,9 l/timme vid sårinfiltrationsstudier och 10,6 l/tim vid regional smärtlindring och på grund av flip-flop-kinetiken speglar den absorptions hastigheten.

### Särskilda populationer

#### *Äldre*

I populationsfarmakokinetiska modeller baserade på kliniska studier av nervblockad och sårinfiltration observerades cirka 29 % minskning av clearance hos äldre patienter, vilket inte ansågs vara kliniskt relevant.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Olika farmakokinetiska parametrar för lokalbedövningsmedel kan vara signifikant förändrade vid en leversjukdom. En studie av administrering av EXPAREL liposomal till patienter med lätt till måttlig leversjukdom visade att dosjustering inte krävs till dessa patienter. Baserat på vad som är känt om lokalbedövningsmedel av amidtyp såsom bupivakain, bör dock läkare beakta att patienter med leversjukdom, särskilt de med svår leversjukdom, kan vara mer känsliga för eventuella toxiciteter av lokalbedövningsmedel av amidtyp.

#### *Nedsatt njurfunktion*

En farmakokinetisk populationsanalys av kliniska studiedata för EXPAREL liposomal vid nervblockad visade ingen effekt vid lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. EXPAREL liposomal har inte studerats på försökspersoner med gravt nedsatt njurfunktion.

#### *Populationsfarmakokinetik*

Baserat på den populationsfarmakokinetiska analysen för perifer nervblockad hade ålder, kön och etnicitet ingen kliniskt betydande effekt på farmakokinetiken för EXPAREL liposomal.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Långvariga studier på djur för att bedöma den karcinogena potentialen för bupivakain har inte utförts. Den mutagena potentialen för bupivakain har inte fastställts.

Bupivakain passerar placenta. Bupivakain ledde till utvecklingstoxicitet vid subkutan administrering till dräktiga råttor och kaniner i kliniskt relevanta doser. En ökning av embryofetala dödsfall hos kaniner och minskad överlevnad hos avkomman till råttor har observerats. Bupivakains effekt på fertilitet har inte fastställts.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dierukoylfosfatidylkolin (DEPC)  
Dipalmitoylfosfatidylglycerol (DPPG)  
Kolesterol för parenteral användning  
Tricaprylin  
Natriumklorid  
Fosforsyra  
Vatten för injektionsvätskor

### 6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

EXPAREL liposomal får inte spädas med vatten eller andra hypotona lösningar eftersom det leder till att de liposomala partiklarna förstörs.

Lokala antiseptika, såsom povidonjod, visade en kraftig interaktion med EXPAREL liposomal när lösningarna blandades. Detta beror på de ytaktiva egenskaperna hos antiseptika som interagerer med lipider. Om lokala antiseptika appliceras på huden och får torka före lokal administrering av EXPAREL liposomal förväntas dock inga interaktioner i vanlig klinisk praxis.

### 6.3 Hållbarhet

Oöppnade injektionsflaskor: 2 år.

#### Efter första öppnandet

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av EXPAREL liposomal som dragits upp från injektionsflaskor och överförts till polypropensprutor har påvisats för 48 timmar vid förvaring i kylskåp (2 °C till 8 °C) eller 6 timmar vid förvaring i rumstemperatur (högst 25 °C).

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar och ska inte överstiga 24 timmar vid 2 °C till 8 °C om inte öppning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

#### Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av EXPAREL liposomal vid blandning med andra beredningar av bupivakain har påvisats för 24 timmar i rumstemperatur (högst 25 °C). Vid blandning med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller lakterad Ringerlösning, har kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning påvisats för 4 timmar vid förvaring i kylskåp (2 °C till 8 °C) eller i rumstemperatur (högst 25 °C). Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet, om inte spädningsmetoden utesluter

risker för mikrobiell kontaminering, användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Oöppnade injektionsflaskor: Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C). Får ej frysas.

Oöppnade injektionsflaskor kan också förvaras vid rumstemperatur (högst 25 °C) i upp till 30 dagar. Injektionsflaskor ska inte läggas tillbaka i kylskåp.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

10 ml eller 20 ml, injektionsflaskor av typ 1-glas för engångsbruk med en grå butylgummipropp med en yta av etylenetrafluoroetylen och en "flip-tear-up"-försigling av aluminium/polypropen.

Finns i förpackningar med 4 eller 10 injektionsflaskor.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

EXPAREL liposomal injektionsflaskor är endast avsett för engångsbruk.

EXPAREL liposomal injektionsflaskor ska inspekteras visuellt före administrering. De ska vändas försiktigt flera gånger för att återsuspendera partiklarna i dispersionen omedelbart före uppdragning från injektionsflaskan.

EXPAREL liposomal ska administreras med en ihålig nål i storleken 25 gauge eller en större för att bibehålla den strukturella integriteten hos de liposomala bupivakinpartiklarna.

EXPAREL liposomal kan administreras i den bruksfärdiga dispersionen eller spädas till en koncentration på upp till 0,89 mg/ml (dvs. 1:14 spädning per volym) med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller lakterad Ringerlösning.

Bupivakainhydroklorid (beredningar med omedelbar frisättning) kan administreras samtidigt i samma spruta så länge förhållandet mellan dosen av bupivakainhydrokloridlösning i milligram och EXPAREL inte överskrider 1:2. Den totala mängden bupivakainhydroklorid och EXPAREL liposomal som administreras samtidigt ska inte överstiga motsvarande 400 mg bupivakainhydroklorid. Mängden bupivakain i EXPAREL liposomal anges som den fria basen av bupivakain, vid beräkning av den totala dosen bupivakain för samtidig administrering ska mängden bupivakain från EXPAREL liposomal omvandlas till motsvarande bupivakainhydroklorid genom att multiplicera dosen av EXPAREL liposomal med en faktor på 1,128.

Vid beredning av EXPAREL liposomal med bupivakain eller koksaltlösning eller båda spelar det ingen roll i vilken ordning komponenterna kombineras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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



D14W9Y3Irland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1489/001

EU/1/20/1489/002

EU/1/20/1489/003

EU/1/20/1489/004

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml injektionsvätska, depotdispersion  
bupivakain

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska med 10 ml injektionsvätska, depotdispersion innehåller 133 mg bupivakain.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: dipalmitoylfosfatidylglycerol (DPPG), dierukoylfosfatidylkolin (DEPC), kolesterol för parenteral användning, tricaprylin, natriumklorid, fosforsyra och vatten för injektionsvätskor.

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, depotdispersion

4 x 10 ml injektionsflaskor

10 x 10 ml injektionsflaskor

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Injektionsflaska för engångsbruk

Infiltration/perineural användning

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Läs bipacksedeln för hållbarhet efter första öppnandet och för ytterligare förvaringsinformation.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml injektionsvätska, depotdispersion  
bupivakain

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska med 20 ml injektionsvätska, depotdispersion innehåller 266 mg bupivakain.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: dipalmitoylfosfatidylglycerol (DPPG), dierukoylfosfatidylkolin (DEPC), kolesterol för parenteral användning, tricaprylin, natriumklorid, fosforsyra och vatten för injektionsvätskor.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, depotdispersion

4 x 20 ml injektionsflaskor

10 x 20 ml injektionsflaskor

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Injektionsflaska för engångsbruk

Infiltration/perineural användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

Läs bipacksedeln för hållbarhet efter första öppnandet och för ytterligare förvaringsinformation.



**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**ETIKETT INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml injektionsvätska, depotdispersion  
bupivakain  
infiltration/perineural användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

133 mg/10 ml

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**ETIKETT INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml injektionsvätska, depotdispersion  
bupivakain  
infiltration/perineural användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

266 mg/20 ml

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till användaren

**EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml injektionsvätska, depotdispersion**  
**EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml injektionsvätska, depotdispersion**

bupivakain

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad EXPAREL liposomal är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges EXPAREL liposomal
3. Hur du ges EXPAREL liposomal
4. Eventuella biverkningar
5. Hur EXPAREL liposomal ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad EXPAREL liposomal är och vad det används för**

EXPAREL liposomal är ett lokalbedövningsmedel som innehåller den aktiva substansen bupivakain.

EXPAREL liposomal används till vuxna patienter för att minska smärta i en specifik del av kroppen eller i små till medelstora kirurgiska sår efter operation (såsom operation för att ta bort hemorrojder, hallux valgus eller vid operation i knä- eller axelled).

### **2. Vad du behöver veta innan du ges EXPAREL liposomal**

Du får **INTE** ges detta läkemedel:

- om du är allergisk mot bupivakain (eller andra liknande lokalbedövningsmedel) eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6 i denna bipacksedel).
- om du är gravid och behöver få lokalbedövningsmedel injicerat högst upp i slidan via livmoderhalsen. Bupivakain kan orsaka allvarlig skada på det ofödda barnet om det används för detta syfte.
- i ett blodkärl eller i lederna.

### **Varningar och försiktighet**

EXPAREL liposomal ska inte användas vid stora operationer i buken, blodkärlen eller bröstkorgen.

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du ges EXPAREL liposomal:

- om du har hjärtproblem
- om du har lever- eller njurproblem.

EXPAREL liposomal kan leda till tillfälligt känsel- eller rörelsebortfall. Du kan notera en förändring av din förmåga att känna saker eller röra dig normalt under upp till 5 dagar efter att du har fått läkemedlet.

Följande tillstånd har ibland rapporterats vid användning av andra lokalbedövningsmedel:

- Allergiska reaktioner

Allergiska reaktioner kan i sällsynta fall uppkomma efter att du har fått lokalbedövningsmedel. Tecken på allergiska reaktioner du ska vara uppmärksam på: nässelutslag eller hudutslag, svullnad runt ögon, i ansikte, på läppar, i mun eller svalg, andnöd eller andningsbesvär, yrsel eller svimning eller feber. **Sök omedelbart läkare** om du noterar några av dessa symtom efter att du har fått EXPAREL liposomal eftersom dessa reaktioner i sällsynta fall kan bli livshotande (se även avsnitt 4 i denna bipacksedel).

- Neurologiska tillstånd

Toxicitet i centrala nervsystemet kan också uppkomma ibland. Tidiga tecken på detta inkluderar: rastlöshet, ångest, talsvårigheter, ostadighetskänsla, illamående eller kräkningar, domning och stickningar i munnen och på läpparna, metallsmak, tinnitus (ringning i öronen), yrsel, dimsyn, skakningar eller ryckningar, depression, sömnlighet. **Sök omedelbart läkare** om du noterar några av dessa symtom efter att du har fått EXPAREL liposomal. Allvarligare biverkningar om du har fått för mycket bupivakain inkluderar kramper (konvulsioner), medvetlöshet och hjärtinfarkt (se även avsnitt 4 i denna bipacksedel).

- Hjärt-kärlproblem

Hjärt-kärlproblem kan ibland också uppkomma efter användning av lokalbedövningsmedel. Tecken att vara uppmärksam på är: avvikande/oregelbundna hjärtslag, lågt blodtryck, svimning, yrsel eller ostadighetskänsla, trötthet, andnöd eller bröstsmärta. Hjärtinfarkt kan också uppkomma ibland. **Sök omedelbart läkare** om du noterar några av dessa symtom efter att du har fått EXPAREL liposomal (se även avsnitt 4 i denna bipacksedel).

- Methemoglobinemi

Methemoglobinemi är en störning i blodet som påverkar de röda blodkropparna. Tillståndet kan uppkomma omedelbart eller några timmar efter användning av lokalbedövningsmedel. Tecken och symtom att vara uppmärksam på inkluderar: blek eller grå/blå hud, andnöd, ostadighetskänsla eller svimning, kramper, hjärtklappning eller bröstsmärta. **Sök omedelbart läkare** om du noterar några av dessa symtom efter att du har fått EXPAREL liposomal. Ibland kan methemoglobinemi orsaka allvarligare symtom såsom oregelbundna hjärtslag, kramper, koma och till och med dödsfall (se även avsnitt 4 i denna bipacksedel).

- Kondrolys

Kondrolys (nedbrytning av brosk i lederna) har noterats hos patienter som får intraartikulära infusioner (ledinjektioner) av lokalbedövningsmedel. EXPAREL liposomal får inte användas för intraartikulär infusion.

## **Barn och ungdomar**

EXPAREL liposomal ska inte användas till barn och ungdomar under 18 års ålder. Detta läkemedel har inte studerats hos denna åldersgrupp.

## Andra läkemedel och EXPAREL liposomal

Tala om för läkare om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel.

Det kan vara farligt att ta vissa läkemedel tillsammans. Detta gäller framför allt om du tar något av följande:

- Nitrat/nitrit – nitroglycerin, nitroprussid, kväveoxid, lustgas
- Lokalbedövningsmedel - bensokain, lidokain, bupivakain, mepivakain, tetrakain, prilokain, prokain, artikain, ropivakain
- Antiarytmika – läkemedel som används för att behandla oregelbundna hjärtslag (arytmi) såsom lidokain och mexiletin
- Cellgifter – cyklofosamid, flutamid, rasburikas, isofamid, hydroxiurea
- Antibiotika – dapson, sulfonamider, nitrofurantoin, para-aminosalicylsyra
- Antimalariamedel – klorokin, primakin
- Antiepileptika – fenytoin, natriumvalproat, fenobarbital
- Andra läkemedel – acetaminofen (paracetamol), metoklopramid (för magproblem och mot illamående), sulfasalazin (för inflammatoriska sjukdomar), poividonjon (lokalt antiseptikum)

Fråga läkaren om du är tveksam om något av dessa läkemedel.

## Graviditet och amning

EXPAREL liposomal rekommenderas **INTE** till gravida kvinnor och fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller sjuksköterska innan du ges detta läkemedel.

EXPAREL liposomal passerar över till bröstmjölken vid mycket låga koncentrationer och kan orsaka allvarliga biverkningar hos barnet. Rådfråga läkare innan du ammar ditt barn. Hon/han beslutar om du ska sluta amma ditt barn eller om du inte ska ges detta läkemedel.

## Körförmåga och användning av maskiner

EXPAREL liposomal kan påverka din förmåga att känna saker eller röra dig normalt under upp till 5 dagar efter att du har fått läkemedlet. Du ska inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner om du får någon av dessa biverkningar.

## EXPAREL liposomal innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 21 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per injektionsflaska med 10 ml och 42 mg per injektionsflaska med 20 ml. Detta motsvarar 1,1 % respektive 2,1 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

## 3. Hur du ges EXPAREL liposomal

Du får EXPAREL liposomal av läkaren under operationen.

Rekommenderad dos som du får kommer att fastställas av läkaren. Den beror på vilken typ av smärtt lindring du behöver och i vilken del av kroppen som läkemedlet ska administreras. Den beror också på operationsområdets storlek och ditt fysiska tillstånd.

Du får EXPAREL liposomal som en injektion. Läkaren injicerar EXPAREL liposomal på ett av följande ställen:

- Operationsområdet;
- nära de nerver som försörjer området i kroppen som har opererats.

## Om du har fått för stor mängd av EXPAREL liposomal

EXPAREL liposomal är avsett att användas av utbildade läkare som kommer att kontrollera blodtryck, hjärtfrekvens, andningsfrekvens, medvetandegrad och övervaka eventuella tecken som tyder på att du har fått för mycket bupivakainhydroklorid efter att du har fått EXPAREL liposomal.

**Sök omedelbart läkare** om du noterar några av biverkningarna nedan efter att du har fått EXPAREL liposomal (se även avsnitt 4 i denna bipacksedel). Dessa är tecken på att du har fått för mycket bupivakain.

- kramper (konvulsioner);
- medvetslöshet;
- rastlöshet eller ångest;
- talsvårigheter;
- yrsel eller ostadighetskänsla;
- illamående eller kräkningar;
- domning och stickning i munnen och på läpparna;
- förändringar av syn, hörsel eller smak;
- skakningar eller ryckningar;
- sömnhet, förvirring eller inte helt alert;
- ökat eller minskat blodtryck;
- ökad eller minskad hjärtfrekvens.

## Om du har glömt en dos EXPAREL liposomal

Det är inte troligt att du glömmet en dos. Du får bara EXPAREL liposomal en gång av läkaren (under operationen).

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

## 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**Sök omedelbart läkare** om du drabbas av någon av följande allvarliga biverkningar som har rapporterats vid användning av andra lokalbedövningsmedel (se avsnitt 2):

- avvikande/oregelbundna hjärtslag, lågt blodtryck, svimning, yrsel eller ostadighetskänsla, trötthet, andnöd, bröstsmärta eller hjärtstopp (symtom på kardiovaskulär reaktion).
- rastlöshet, ångest, talsvårigheter, ostadighetskänsla, illamående eller kräkningar, domningar och stickningar i munnen och på läpparna, metallsmak, tinnitus (dvs. ringning i öronen), yrsel, dimsyn, skakningar eller ryckningar, depression, sömnhet, kramper (symtom på en reaktion i centrala nervsystemet).
- nässelutslag eller hudutslag, svullnad runt ögon, i ansikte, på läppar, i mun eller svalg, andnöd eller andningsbesvär, snabba hjärtslag, illamående, kräkningar, yrsel eller svimning eller feber (symtom på en allergisk reaktion).
- blek eller grå/blå hud, andnöd, ostadighetskänsla eller svimning, förvirring, hjärtklappning, bröstsmärta, oregelbundna hjärtslag, kramper eller koma (symtom på methemoglobinemi).



## **Andra biverkningar kan inkludera:**

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- smakrubbingar;
- förstoppning;
- illamående eller kräkningar;
- avsaknad av känsel i munnen.

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- värmekänsla;
- allmänna blåmärken eller fall;
- avvikande blodprovresultat;
- smärta i lederna;
- nedsatt rörlighet eller ofrivilliga/okontrollerade kroppsörelser;
- skada, smärta, spasmer, ryckningar eller svaghet i musklerna;
- brännande känsla;
- huvudvärk;
- förlust av känsel;
- hudklåda eller hudirritation.

**Sällsynta** (kan förekomma upp till 1 av 1 000 användare):

- obehag i buken, uppsvälldhet eller matsmältningsbesvär;
- diarré;
- muntorrhet, svårigheter att svälja eller smärta vid nedsväljning;
- klåda på insidan av munnen;
- överskott av saliv i munnen;
- frossa;
- smärta (i buken, sårområdet, muskler, ljumske, händer eller fötter);
- svullnad i fotleder, fötter, ben eller leder;
- stelhet i lederna;
- avvikande EKG;
- färskt blod från ändtarmen, vanligtvis med avföringen;
- trötthetskänsla;
- delvis förlamning;
- andningsbesvär;
- rodnad på huden eller runt sårområdet;
- komplikationer (t.ex. rodnad, svullnad, smärta) i sårområdet;
- kraftig svettning;
- missfärgning av naglar.

**Har rapporterats** (förekommer hos ett okänt antal användare)

- oförmåga att kissa (dvs. tömma urinblåsan helt eller delvis);
- Exparel liposomal fungerar inte.

## **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [Bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur EXPAREL liposomal ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskans etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.

EXPAREL liposomal kan också förvaras i rumstemperatur (högst 25 °C) i upp till 30 dagar i förseglade, öppnade injektionsflaskor. Injektionsflaskor ska inte läggas tillbaka i kylskåp.

### Efter första öppnandet

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av EXPAREL liposomal som dragits upp från injektionsflaskor och överförs till polypropensprutor har påvisats för 48 timmar vid förvaring i kylskåp (2 °C till 8 °C) eller 6 timmar vid förvaring i rumstemperatur (högst 25 °C).

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar och ska inte överstiga 24 timmar vid 2 °C till 8 °C om inte öppning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av EXPAREL liposomal vid blandning med andra beredningar av bupivakain har påvisats för 24 timmar i rumstemperatur (högst 25 °C). Vid blandning med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller lakterad Ringerlösning, har kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning påvisats för 4 timmar vid förvaring i kylskåp (2 °C till 8 °C) eller i rumstemperatur (högst 25 °C). Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet, om inte spädningsmetoden utesluter risken för mikrobiell kontaminering, användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **Innehållsdeklaration**

Den aktiva substansen är bupivakain. Varje ml innehåller liposomal 13,3 mg bupivakain i en injektionsvätska, depotdispersion.

Varje injektionsflaska med 10 ml injektionsvätska, depotdispersion innehåller 133 mg respektive 266 mg bupivakain fri bas.

Varje injektionsflaska med 20 ml injektionsvätska, depotdispersion innehåller 266 mg bupivakain fri bas.

Övriga innehållsämnen är dierukoylfosfatidylkolin (DEPC), dipalmitoylfosfatidylglycerol (DPPG), kolesterol för parenteral användning, tricaprylin, natriumklorid, fosforsyra och vatten för injektionsvätskor.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

EXPAREL liposomal är en vit till benvit injektionsvätska, depotdispersion.

Den finns i 10 ml eller 20 ml, injektionsflaskor av glas för engångsbruk med en grå butylgummipropp med en yta av etylentetrafluoroetylen och en ”flip-tear-up”-försegling av aluminium/polypropen.

Varje förpackning innehåller 4 eller 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

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

### **Tillverkare**

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

### **Denna bipacksedel ändrades senast:**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

-----

### **Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:**

Viktigt! Se produktresumén för ytterligare information före användning.

Varje EXPAREL liposomal injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.

Oöppnade EXPAREL liposomal injektionsflaskor ska förvaras i kylskåp mellan 2 °C och 8 °C. EXPAREL liposomal ska inte frysas.

Förseglade, oöppnade EXPAREL liposomal injektionsflaskor kan också förvaras i rumstemperatur (högst 25 °C) i upp till 30 dagar. Injektionsflaskor ska inte läggas tillbaka i kylskåp.

#### Efter första öppnandet

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av EXPAREL liposomal som dragits upp från injektionsflaskor och överförts till polypropensprutor har påvisats för 48 timmar vid förvaring i kylskåp (2 °C till 8 °C) eller 6 timmar vid förvaring i rumstemperatur (högst 25 °C).

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar och ska inte överstiga 24 timmar vid 2 °C till 8 °C om inte öppning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

#### Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av EXPAREL liposomal vid blandning med andra beredningar av bupivakain har påvisats för 24 timmar i rumstemperatur (högst 25 °C). Vid blandning med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller lakterad Ringerlösning, har kemisk och fysikalisk stabilitet

vid användning påvisats för 4 timmar vid förvaring i kylskåp (2 °C till 8 °C) eller i rumstemperatur (högst 25 °C). Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet, om inte spädningsmetoden utesluter risken för mikrobiell kontaminering, användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar.

EXPAREL liposomal injektionsflaskor ska inspekteras visuellt före administrering. Injektionsflaskorna ska vändas försiktigt för att återsuspendera partiklarna i dispersionen omedelbart före uppdragning från injektionsflaskan. Flera vändningar kan vara nödvändiga om innehållet i injektionsflaskan har fastnat.

EXPAREL liposomal är endast avsett för engångsadministrering. Den maximala dosen ska inte överskrida 266 mg (20 ml). Den rekommenderade dosen för lokal infiltration till vuxna är baserad på operationsområdets storlek, den volym som krävs för att täcka området och individuella patientfaktorer som kan påverka säkerheten hos ett lokalbedövningsmedel av amidtyp (se produktresumén avsnitt 4.2).

EXPAREL liposomal kan administreras i den bruksfärdiga dispersionen eller spädas till en koncentration på upp till 0,89 mg/ml (dvs. 1:14 spädningsgrad per volym) med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller lakterad Ringerlösning. EXPAREL liposomal får inte blandas med något annat läkemedel eller spädas med vatten eller andra hypotona lösningar eftersom det leder till att de liposomala partiklarna förstörs.

EXPAREL liposomal är en liposomal beredning och ska inte bytas ut mot andra beredningar av bupivakain. Bupivakainhydroklorid (beredningar med omedelbar frisättning) och EXPAREL liposomal kan administreras samtidigt i samma spruta så länge förhållandet mellan dosen av bupivakainlösning i milligram och EXPAREL liposomal inte överskrider 1:2. Den totala mängden bupivakainhydroklorid och EXPAREL liposomal som administreras samtidigt ska inte överstiga motsvarande 400 mg bupivakainhydroklorid. Mängden bupivakain i EXPAREL liposomal anges som den fria basen av bupivakain, vid beräkning av den totala dosen bupivakain för samtidig administrering ska mängden bupivakain från EXPAREL liposomal omvandlas till motsvarande bupivakainhydroklorid genom att multiplicera dosen av EXPAREL liposomal med en faktor på 1,89.

Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av EXPAREL liposomal och bupivakainhydroklorid, särskild vid administrering i mycket kärlrika områden där högre systemisk absorption förväntas (se avsnitt 4.4 i produktresumén).

Administrering av EXPAREL liposomal kan ske efter administrering av lidokain efter en fördröjning på 20 minuter eller mer.

När ett lokalt antiseptikum såsom povidonjod appliceras ska området få torka innan EXPAREL liposomal administreras i samma område. EXPAREL liposomal ska inte komma i kontakt med antiseptika såsom povidonjod i lösning.

EXPAREL liposomal ska injiceras långsamt (i allmänhet 1 till 2 ml per injektion) med en ihålig nål i storleken 25 gauge eller en större. Operationsområdet ska aspireras ofta, när det är kliniskt lämpligt, under administrering för att kontrollera om det finns blod och minska risken för oavsiktlig intravaskulär injektion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.