

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml toimeainet prolongeeritult vabastav süstedispersioon

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml toimeainet prolongeeritult vabastav süstedispersioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml multivesikulaarset liposoomset dispersiooni sisaldab 13,3 mg bupivakaiini.

Üks 10 ml toimeainet prolongeeritult vabastava süstedispersiooni viaal sisaldab 133 mg bupivakaiini.

Üks 20 ml toimeainet prolongeeritult vabastava süstedispersiooni viaal sisaldab 266 mg bupivakaiini.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

- Üks 10 ml viaal sisaldab 21 mg naatriumi.
- Üks 20 ml viaal sisaldab 42 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstedispersioon

Valge kuni valkjas liposoomne dispersioon vees.

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstedispersioon on pH-ga 5,8 kuni 7,8 ja isotooniline (260–330 mOsm/kg).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

EXPAREL liposomal on näidustatud (vt lõik 5.1):

- täiskasvanutel õlapõimiku või reienärvi blokaadiks operatsioonijärgse valu ravis;
- täiskasvanutel ja 6-aastastel ja vanematel lastel väikeste kuni keskmiste operatsioonihaavade paikseks tuimestuseks somaatilise operatsioonijärgse valu ravis.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

EXPAREL liposomalit tuleb manustada kohas, kus on olemas väljaõppinud töötajad ja nõuetekohased elustamisvahendid, et ravida kiiresti patsiente, kellel ilmnevad neuroloogilise või kardiaalse toksilisuse tunnused.

Annustamine

EXPAREL liposomalit soovitatakse annustada täiskasvanutele ja 6-aastastele ja vanematele lastele põhineb järgmistel teguritel:

- operatsioonikoha suurus;
- ala katmiseks vajalik maht;
- patsiendispetsiifilised tegurid.

Maksimaalset annust 266 mg (20 ml lahjendamata ravimit) ei tohi ületada.

Paikne tuimestus (infiltratsioon väikeste kuni keskmise suurusega kirurgiliste haavade ümber)

- Varbanuki operatsiooni käigus manustati patsientidele kokku 106 mg (8 ml) EXPAREL liposomalit, millest 7 ml infiltreeriti osteotoomia piirkonna kudedesse ja 1 ml subkutaansesse koesse.
- Hemorroidektoomiat käigus lahjendati kokku 266 mg (20 ml) EXPAREL liposomalit 10 ml tavalise füsioloogilise lahusega (kokku 30 ml), mis jagati 5 ml osadeks. Süstimiseks visualiseeriti anaalsfinkterit kella numbrilauana ja aeglaselt infiltreeriti üks osa igasse paarisnumbrisse.
- 6-aastastele ja vanematele lastele tuleb EXPAREL liposomalit manustada annuses kuni 4 mg/kg (maksimaalselt mitte rohkem kui 266 mg). EXPAREL liposomalit võib manustada kas olemasoleval kujul või lahjendatult tavalise (0,9%) füsioloogilise lahusega mahu suurendamiseks lõpliku kontsentratsioonini 0,89 mg/ml (s.t lahjendamise suhtega mahult 1:14). Lahjendatud kogumaht sõltub sisselõike pikkusest. Näiteid vt lõik 6.6.

Perifeerne närviblokaad (reienärv, õlapõimik)

- Kogu põlveliigese plastika käigus manustati patsientidele reienärvi blokaadiks 266 mg (20 ml) EXPAREL liposomalit.
- Kogu õlaliigese plastika või rotaatormanseti paranduse käigus lahjendati kokku 133 mg (10 ml) EXPAREL liposomalit tavalise füsioloogilise lahusega (kogumaht 20 ml) õlapõimiku närviblokaadiks.

Koosmanustamine teiste lokaalanesteetikumidega

Lokaalanesteetikumide toksilised mõjud on kuhjuvad ja nende koosmanustamisel, arvestades lokaalanesteetiku annust ja EXPAREL liposomali laimat farmakokineetilist profiili, tuleks olla ettevaatlik, jälgides muuhulgas lokaalanesteetikumide süsteemse toksilisusega seotud neuroloogilisi ja kardiovaskulaarseid mõjusid. Vt lõik 4.5.

EXPAREL liposomal on liposoomne preparaat ja seda ei tohi kasutada bupivakaiini mistahes muu vormi asemel. Bupivakaiinvesinikkloriidi (koheste vabastusega vormid) ja EXPAREL liposomalit võib manustada samaaegselt samas süstlas, eeldusel, et bupivakaiini lahuse ja EXPAREL liposomali annuse suhe milligrammides ei ole suurem kui 1:2. Segu valmistamisel ei tohi kasutatava bupivakaiini kogus kokku (EXPAREL liposomal + bupivakaiinvesinikkloriid) täiskasvanutel ületada 400 mg bupivakaiinvesinikkloriidile vastavat kogust. Lisateabe saamiseks vt lõik 4.4.

Eripopulatsioonid

Eakad (65 aastat ja vanemad)

Eakatele patsientidele EXPAREL liposomali annuse valimisel tuleb olla ettevaatlik, sest bupivakaiini puhul on teada, et neerud eritavad seda oluliselt, ning toksiliste reaktsioonide risk bupivakaiini suhtes võib olla puuduliku neerufunktsiooniga patsientide seas suurem. Annuse kohandamine ei ole vajalik; kuid mõne vanema inimese suuremat tundlikkust ei saa välistada (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Eakatel patsientidel võib suureneda kukkumiste risk.

Neerupuudulikkus

Bupivakaiini või selle metaboliitide puhul on teada, et neerud eritavad neid oluliselt, ning puuduliku neerufunktsiooniga patsientide seas võib toksiliste reaktsioonide risk olla suurem. EXPAREL liposomali annuse valimisel tuleks arvestada puuduliku neerufunktsiooniga (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksapuudulikkus

Bupivakaiini metaboliseerib maks. Kerge maksapuudulikkusega (Child-Pugh'i skaalal 5...6) või mõõduka maksapuudulikkusega (Child-Pugh' skaalal 7...9) patsientidel ei ole annuse kohandamine

vajalik. EXPAREL liposomali kasutamise soovitamiseks raske (Child-Pugh' skaalal ≥ 7) maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.4 ja 5.2) ei ole piisavalt andmeid.

Lapsed

EXPAREL liposomalit võib manustada 6-aastastele ja vanematele lastele annuses 4 mg/kg (maksimaalselt mitte rohkem kui 266 mg) kasutamiseks ühekordse annusena väikeste kuni keskmiste operatsioonihaavade paikseks tuimestuseks somaatilise operatsioonijärgse valu ravis.

EXPAREL liposomali ohutus ja efektiivsus manustamisel paikseks tuimestuseks 1 kuni vähem kui 6 aasta vanustele lastele ega närviblokaadiks 1 kuni vähem kui 18 aasta vanustele lastele ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

EXPAREL liposomalit ei tohi kasutada alla 1 aasta vanustel lastel, sest vastsündinutel ja väikelastel on väiksem võime metaboliseerida anesteetikume väljaarenemata maksasüsteemi tõttu.

Manustamisviis

EXPAREL liposomalit võib manustada vaid infiltratsiooni teel või perineuraalselt.

EXPAREL liposomal on ette nähtud ainult ühekordseks manustamiseks.

EXPAREL liposomalit tuleb süstida aeglaselt (üldiselt 1 kuni 2 ml süste kohta) ja sagedasti aspireerides, kui see on kliiniliselt sobilik, et välistada veri ja minimeerida tahtmatu intravaskulaarse süste riski.

EXPAREL liposomalit tuleb manustada 25 G või suurema avaga nõelaga, et säilitada liposoomse bupivakaiini osakeste struktuurset terviklikkust.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Ülitundlikkus amiidide rühma kuuluvate lokaalanesteetikumide suhtes.
- Paratservikaalne blokaad sünnitusabis, kuna on loote bradükardia või surma risk.
- Veresoonesisene manustamine.
- Intraartikulaarne manustamine (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Efektiivsus ja ohutus suuremate kõhuõõne, vaskulaarsete ja rindkere operatsioonide ajal ei ole tõestatud.

Lokaalanesteetikumide süsteemne toksilisus

Kuna bupivakaiini manustamisega on seotud potentsiaalne risk eluohtlike kõrvaltoimete tekkeks, tuleb mistahes bupivakaiini sisaldavat toodet manustada kohas, kus on olemas väljaõppinud töötajad ja vahendid, et ravida kiiresti patsiente, kellel ilmnevad neuroloogilise või kardialese toksilisuse tunnused.

Pärast bupivakaiini süstimist tuleb hoolikalt ja pidevalt jälgida kardiovaskulaarseid ja respiratoorseid (hingamise piisavus) elulisi näitajaid ja patsiendi teadvus seisundit. Rahutus, ärevus, seosetu jutt, peapööritus, tuimus ning suu ja huulte kihelus, metalne maitse, kohin kõrvades, pearinglus, udune nägemine, värinad, tõmbused, depressioon või unisus võivad olla kesknärvisüsteemi toksilisuse hoiatusmärgid.

Lokaalanesteetikumi toksilised kontsentratsioonid veres pärsivad südame juhtesüsteeme ja ergastavust, mis võivad kaasa tuua atrioventikulaarse blokaadi, ventrikulaarse arütmia ja südame seiskumise, mis võib olla fataalne. Lisaks pärsivad lokaalanesteetikumide toksilised kontsentratsioonid südamelihase kontraktiilsust ja põhjustavad perifeerset vasodilatatsiooni, mis toob kaasa madalama südame väljutusmahu ja arteriaalse vererõhu.

Lokaalanesteetikumide tõttu tekkinud neuroloogilisest või kardiovaskulaarsest toksilisusest tingitud ägedad hädaolukorrad on üldiselt seotud kõrgete plasmakontsentratsioonidega, mida nähakse lokaalanesteetikumide terapeutilise kasutamise ajal või lokaalanesteetikumi lahuse tahtmatu süstimise tõttu (vt lõigud 4.3 ja 4.9).

Bupivakaiini ja teiste amiidi sisaldavate ravimite mitme annuse süstimisel võib iga korduv annus põhjustada plasmakontsentratsioonide olulist tõusu toimeaine või selle metaboliitide aeglase ladestumise või aeglase metaboolse degragatsiooni tõttu. Kõrgenenud kontsentratsioonide talutavus sõltub patsiendi seisundist.

Turuletulekujärgselt on täheldatud potentsiaalseid lokaalanesteetikumidest põhjustatud süsteemse toksilisuse juhtumeid. Kuigi enamik registreeritud tekkeajaga juhtumitest täheldati vähem kui 1 tunni möödumisel EXPAREL liposomali manustamisest, oli tekkimiseni kulunud aeg vähestel juhtudel ka üle 24 tunni. Seost potentsiaalse lokaalanesteetikumidest põhjustatud süsteemse toksilisuse ja kirurgilise protseduuri või manustamisega EXPAREL liposomali puhul ei leitud, kuid EXPAREL liposomali korduv manustamine, üleannustamine või samaaegne kasutamine teiste lokaalanesteetikumidega võib suurendada lokaalanesteetikumidest põhjustatud süsteemse toksilisuse riski (vt lõik 4.5).

Neuroloogilised toimed

Kesknärvisüsteemi reaktsioone iseloomustab aktiivsuse suurenemine ja/või pärssumine. Võib esineda rahutus, ärevus, pearinglus, kohin kõrvades, udune nägemine või värinad, mis võivad areneda krampideks. Siiski võib aktiivsuse suurenemine olla lühiajaline või puududa ja pärssumine on esimene kõrvaltoime ilming. Sellele võib kiirelt järgneda unisus, pärast mida teadvusetus ja hingamise seiskumine. Teised kesknärvisüsteemi mõjud võivad olla iiveldus, oksendamine, külmavärinad ja pupillide ahenemine. Lokaalanesteetikumidega seotud krampihoogude esinemus sõltub kasutatud tootest ja manustatud kogunusest.

Lokaalse närviblokaadi neuroloogiliste mõjude hulka võivad kuuluda püsiv anesteesia, paresteesia, nõrkus ja paralüüs, millest taastumine võib kõigil juhtudel olla aeglane, ebatäielik või üldse puududa.

Kardiovaskulaarse funktsiooni puudulikkus

Bupivakaiini tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel on kardiovaskulaarse funktsiooni puudulikkus, kuna nende võime kompenseerida nende ravimipreparaatide tekitatud atrioventikulaarse ülejuhte pikenedamisega seotud muutusi võib olla väiksem.

Maksapuudulikkus

Bupivakaiin metaboliseerub maksas, mistõttu tuleks seda kasutada maksahaigusega patsientidel ettevaatlikult. Tõsise maksahaigusega patsientidel on suurem risk toksiliste plasmakontsentratsioonide tekkeks, kuna nad ei ole võimelised lokaalanesteetikume normaalselt metaboliseerima. Mõõduka või raske maksahaigusega patsientide puhul tuleb kaaluda suuremat jälgimist lokaalanesteetikumide süsteemse toksilisuse suhtes (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Neerupuudulikkus

Ainult 6% bupivakaiini eritatakse uriini muutmata kujul. Bupivakaiini metaboliidid erituvad teadaolevalt suures osas neerude kaudu. Eritumist uriiniga mõjutavad kuseteede verevarustus ja uriini pH-d mõjutavad tegurid. Uriini happelisemaks muutmine kiirendab neerude võimet

lokaalanesteetikume eemaldada. Lokaalanesteetikumide mitmeid farmakokineetilisi näitajaid võivad oluliselt mõjutada neeruhaiguse olemasolu, uriini pH-d mõjutavad tegurid ja neeru verevool. Seega võib selle ravimpreparaadi toksiliste reaktsioonide risk olla suurem puuduliku neerufunktsiooniga patsientidel.

Allergiline reaktsioon

Allergilist tüüpi reaktsioonid esinevad harva ülitundlikkuse tõttu lokaalanesteetikumi või teiste koostisosade suhtes. Neid reaktsioone iseloomustavad sümptomid, nagu urtikaaria, sügelus, erüteem, angioneurootiline turse (sh kõriturse), tahhükardia, aevastamine, iiveldus, oksendamine, pearinglus, sünnikoop, liigne higistamine, kõrge temperatuur ja anafülaktilised sümptomid (sh raske hüpotensioon). Teatatud on ristreaktsioonidest amiidi tüüpi lokaalanesteetikumi grupi liikmete seas. Allergilisi sümptomeid tuleb ravida sümptomaatiliselt.

Kondrolüüs

Lokaalanesteetikumide, sealhulgas EXPAREL liposomali intraartikulaarne infusioon pärast artroskoopilist ja teisi kirurgilisi protseduure on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Turustamisjärgselt on teatatud kondrolüüsi esinemisest sellist infusiooni saavate patsientide seas.

Methemoglobineemia

Lokaalanesteetikumi kasutusega seoses on teatatud methemoglobineemia juhtumitest. Kuigi kõikidel patsientidel on methemoglobineemia tekke risk, on seisundi kliiniliste sümptomite tekke risk suurem alla 6 kuu vanustel imikutel ja patsientidel, kellel on glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi vaegus, kaasasündinud või idiopaatiline methemoglobineemia, südame- või kopsupuudulikkus või samaaegne kokkupuude oksüdeerivate ainetega või nende metaboliitidega (vt lõik 4.5). Kui neil patsientidel on vaja kasutada lokaalanesteetikume, on soovitatav jälgida hoolikalt methemoglobineemia sümptomeid ja tunnuseid.

Methemoglobineemia sümptomid ja tunnused võivad ilmnedagi kohe või mõni tund pärast kokkupuudet ja neid iseloomustab naha sinakas värv ja vere ebanormaalne värv. Methemoglobiini tasemed võivad jätkuvalt tõusta; seega on kohe vaja alustada ravi, et hoida ära tõsisemaid närvisüsteemi ja kardiovaskulaarsed kõrvaltoimeid, sh krambihood, kooma, arütmia ja surm. Sellisel juhul tuleks lõpetada ravi bupivakaiiniga ja ka mistahes muu oksüdeeriva ravimipreparaadiga. Sõltuvalt sümptomite raskusest võivad patsiendid vajada toetavat ravi (st hapnikuravi, hüdratatsioon). Veel raskemad sümptomid võivad vajada ravi metüleensinise, vereülekannet või hüperbaarset hapnikuravi.

EXPAREL liposomalile eriomased hoiatused ja ettevaatusabinõud

Teised bupivakaiini vormid ei ole bioekvivalentsed, isegi kuigi annus milligrammides on sama. Seega pole võimalik teisendada bupivakaiini teiste ravimvormide annuseid EXPAREL liposomaliks ja vastupidi. Asendamine mistahes teiste bupivakaiini sisaldavat toodetega ei ole lubatud.

EXPAREL liposomali ja bupivakaiinvesinikkloriidi samaaegsel manustamisel tuleb olla ettevaatlik, eelkõige manustamisel ülihea vaskularisatsiooniga piirkondadesse, kus eeldatav süsteemne imendumine on suurem. EXPAREL-i segamist teiste lokaalanesteetikumidega ei ole lastel uuritud ning see ei ole soovitatav.

Kliinilistes uuringutes ei ole uuritud EXPAREL liposomali kasutamist pärast teiste bupivakaiini ravimvormide kasutamist. Siiski võib kliinilises praktikas bupivakaiinvesinikkloriidi manustada arvestades vastavaid farmakokineetilisi profiile ja konkreetset patsienti. Nagu kõikide lokaalanesteetikumide puhul, peavad arstid hindama koguannuse põhjal lokaalanesteetikumi süsteemse toksilisuse riski vastavalt manustamise ajale.

EXPAREL liposomali ei ole hinnatud järgmiste kasutuste osas ja seetõttu ei soovitata seda tüüpi analgeesia või manustamisteede puhul:

- epiduraalne;
- intratekaalne.

EXPAREL liposomali ei ole soovitatav kasutada reienärvi blokaadiks, kui patsiendi taastumisplaanis on ette nähtud varajane liikumine ja kõndimine (vt lõik 4.7).

EXPAREL liposomali kasutamisega võivad kaasneda sensoorsed ja/või motoorsed häired, kuid see on ajutine ja selle kestus sõltub süstekohast ja manustatud annusest. Kliinilised uuringud on näidanud, et ajutise sensoorsed ja/või motoorsed häired võivad kesta kuni 5 päeva.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Naatrium

Ravim sisaldab 21 mg naatriumi ühes 10 ml viaalis ja 42 mg naatriumi ühes 20 ml viaalis, mis on võrdne vastavalt 1,1%-ga ja 2,1%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

EXPAREL liposomali kasutamine koos teiste lokaalanesteetikumidega

Teiste lokaalanesteetikumide lisamisel kuni 96 tunni jooksul pärast EXPAREL liposomali manustamist tuleb arvesse võtta bupivakaiini koguekspositsiooni.

EXPAREL liposomali kasutamisel tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kes saavad teisi lokaalanesteetikume või toimeaineid, mis on struktuurilt lähedased amiidi tüüpi lokaalanesteetikumidele, nt teatavad antiarütmikumid, nagu lidokaiin ja meksiletiin, sest süsteemsed toksilised toimed on aditiivsed.

Teised bupivakaiini sisaldavad ravimid

EXPAREL liposomali manustamisel koos bupivakaiinvesinikkloriidiga sõltub mõju EXPAREL liposomali farmakokineetilistele ja/või füsiokeemilistele omadustele kontsentratsioonist. Seega võib bupivakaiinvesinikkloriidi manustada samaaegselt samas süstlas, eeldusel, et bupivakaiinvesinikkloriidi lahuse ja EXPAREL liposomali annuste suhe milligrammides ei ole suurem kui 1:2. Bupivakaiinvesinikkloriidi ja EXPAREL liposomali summaarne kogus ei tohi täiskasvanutele koos manustamisel olla suurem kui kogus, mis vastab 400 mg bupivakaiinvesinikkloriidile (vt lõigud 4.4 ja 6.6).

Bupivakaiini mittesisaldavad lokaalanesteetikumid

EXPAREL liposomali võib segada ainult bupivakaiiniga, kuna segamine kas lidokaiini, ropivakaiini või mepivakaiiniga on põhjustanud bupivakaiini kohest vabanemist ravimi manustamissüsteemi multivesikulaarsetest liposoomidest. Kui EXPAREL liposomali segada lidokaiiniga, seondub lidokaiin liposoomidega, mistõttu bupivakaiin surutakse välja ja vabaneb kiiresti. Väljatõrjumist saab ennetada, tagades, et EXPAREL liposomali manustatakse vähemalt 20 minutit pärast lidokaiini manustamist. Andmed puuduvad teiste lokaalanesteetikumide manustamise kohta enne EXPAREL liposomali manustamist.

Oksüdeerivad ravimipreparaadid

Patsientidel kellele manustatakse lokaalanesteetikume, võib olla suurem risk methemoglobineemia tekkeks, kui nad samal ajal puutuvad kokku järgmiste oksüdeerivate ravimipreparaatidega.

- Nitraadid/nitritid - nitroglütseriin, nitroprussiid, lämmastikoksiid, dilämmastikoksiid
- Lokaalanesteetikumid - bensokaiin, lidokaiin, bupivakaiin, mepivakaiin, tetrakaiin, prilokaiin, prokaiin, artikaiin, ropivakaiin
- Antineoplastilised ravimid - tsüklofosfamiid, flutamiid, rasburikaas, isofamiid, hüdroksüurea
- Antibiootikumid - dapsoon, sulfoonamiidid, nitrofurantoiin, para-aminosalitsüülhape

- Malaariavastased ravimid - klorokviin, primakviin
- Krambivastased ained - fenütoiin, naatriumvalproaat, fenobarbitaal
- Muud ravimid - atsetaminofeen, metoklopramiid, sulfa-grupi ravimid (nt sulfasalasiin), kiniin

Muud ravimpreparaadid

Kui kasutada paikset antiseptikut, nagu povidoonjodiid, tuleb lasta manustamiskohal kuivada, enne kui sinna EXPAREL liposomalit manustatakse. EXPAREL liposomalil ei tohiks lasta kokku puutuda antiseptikutega, nagu povidoonjodiidi lahus (vt ka lõik 6.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Bupivakaiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). EXPAREL liposomalit ei ole soovitata kasutada raseduse ajal ja naistel, kes on reproduktiivses eas ega kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Bupivakaiini ja selle metaboliiti pipekoloksüliidi esineb inimese piimas madalal tasemel. Puudub teave ravimi mõjude kohta rinnatoidul olevale imikule või ravimi mõjude kohta rinnapiima tootmisele. Kuna rinnatoidul oleval imikul on risk raskete kõrvaltoimete tekkeks, rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/vältimine EXPAREL liposomaliga, tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Kliinilised andmed EXPAREL liposomalit toime kohta fertiilsusele puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bupivakaiin võib tugevalt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiente tuleks teavitada eelnevalt, et bupivakaiini liposoomne dispersioon võivad põhjustada ajutist tundlikkuse või motoorse võime kadu. EXPAREL liposomalit kasutamisel tekkida võiv sensoorne ja/või motoorne häire on ajutine ning selle määra ja kestvus on erinev sõltuvalt süstekohast, manustamisviisist (s.t paikseks tuimestuseks või närviblokaadiks) ja manustatud annusest ning see võib kesta kuni 5 päeva, nagu näitavad kliinilised uuringud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes EXPAREL liposomaliga seotud kõige sagedasemad kõrvaltoimed ($\geq 5\%$) olid düsgeusia (6,0%) ja suu hüpesteesia (6,5%).

Kõige olulisemad EXPAREL liposomaliga seotud kõrvaltoimed olid süsteemsed toksilised reaktsioonid. Süsteemsed toksilised reaktsioonid ilmnevad tavaliselt varsti pärast bupivakaiini manustamist, kuid vahel võivad esineda hiljem. EXPAREL liposomalit põhjustatud raske kesknärvisüsteemi toksilisuse võib tekitada krampe ($< 0,001\%$ turustamisjärgsete andmete põhjal). EXPAREL liposomalit põhjustatud raske kardiaalset toksilisust võib tekitada rütmihäireid (0,7% kliiniliste uuringute põhjal), rasket hüpotensiooni (0,7% kliiniliste uuringute põhjal) ja/või südameseiskust ($< 0,001\%$ turustamisjärgsete andmete põhjal).

Kõrvaltoimete tabel täiskasvanutel

Kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgses jälgimises EXPAREL liposomaliga seotud kõrvaltoimed täiskasvanutel on toodud tabelis 1 vastavalt MeDRA organsüsteemi klassile ja sagedusele. Sagedused on defineeritud järgnevalt: väga sage ($>1/10$); sage ($>1/100$ kuni $<1/10$); aeg-ajalt ($>1/1000$ kuni $<1/100$); harv ($>1/10\,000$ kuni $<1/1000$) ja väga harv ($<1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Iga sageduskategooria raames on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1 Ravimi kõrvaltoimete tabel täiskasvanutel

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Ravimi kõrvaltoimed
Immuunsüsteemi häired	Teadmata	Ülitundlikkus
Psühhiaatrilised häired	Harv	Segane olek, ärevus
Närvisüsteemi häired	Sage	Düsgeusia
	Aeg-ajalt	Motoorne düsfunktsioon, sensoorne kadu, uimasus, unisus, hüpesteesia, põletustunne, peavalu
	Harv	Sünkoop, monoplegia, presünkoop, letargia
	Teadmata	Krambihoog, halvatus
Silma kahjustused	Harv	Nägemise halvenemine, udune nägemine
Kõrva ja labürindi kahjustused	Harv	Kahelikuulmine
Südamehäired	Aeg-ajalt	Bradükardia, tahhükardia
	Harv	Kodade virvendus, tahhüarütmia, siinustahhükardia
	Teadmata	Südameseiskus
Vaskulaarsed häired	Aeg-ajalt	Hüpotensioon
	Harv	Hüpertensioon, õhetus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Harv	Apnoe, hüpoksia, atelektaas, düspnoe, orofarüingeaalne valu
Seedetrakti häired	Sage	Oksendamine, kõhukinnisus, suu hüpesteesia, iiveldus
	Harv	Hematokeesia, düsfaagia, abdominaalne distensioon, ebamugavustunne kõhus, ülakõhuvalu, kõhulahtisus, liigne süljeeritus, suu kuivus, düspepsia, suu sügelus, suu paresteesia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Urtikaaria, üldine sügelus, sügelus, nahaärritus
	Harv	Ravimlööve, hüperhidroos, erüteem, lööve, küüne värvuse muutus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Vähenenud liikuvus, lihasnõrkus, lihasspasmid, lihaste tõmbumine, liigesvalu
	Harv	Liigete turse, kubemevalu, liigete jäikus, lihas-skeletivalud rindkeres, valu jäsemes
Neerude ja kuseteede häired	Teadmata	Uriinipeetus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Aeg-ajalt	Püreksia
	Harv	Perifeerne turse, mittekardiaalne rindkerevalu, külmavärinad, kuumustunne, süstekoha valu, valu
	Teadmata	Efektiivsuse puudumine
Uuringud	Aeg-ajalt	Kõrgem kreatiniini, alaniini aminotransferaasi, aspartaadi aminotransferaasi tase veres
	Harv	Elektrokardiogrammi ST-segmendi elevatsioon, maksaensüümide kõrgem tase, valgete vereliblede suurem hulk
Vigastus, mürgistus ja protseduuritüsistused	Aeg-ajalt	Kontusioon, protseduurijärgne ödeem, kukkumine
	Harv	Lihasevigastus, seroom, haava tüsistused, lõikuskoha erüteem, protseduuriaegne valu
	Teadmata	Lokaalanesteetikumide süsteemne toksilisus

Kõrvaltoimete tabel lastel

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse järelevalve käigus lastel esinenud EXPAREL liposomaliga seotud kõrvaltoimed on toodud tabelis 2 MeDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduste järgi. Sagedused on defineeritud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $<1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $<1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $<1/1000$) ja väga harv ($<1/10\,000$); teadmata (ei saa

hinnata olemasolevate andmete alusel). Iga sageduskategooria raames on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2 Ravimi kõrvaltoimete tabel lastel

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Ravimi kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Aneemia
Immuunsüsteemi häired	Sage	Ülitundlikkus
Psühhiaatrilised häired	Sage	Ärevus
Närvisüsteemi häired	Sage	Hüpesteesia, paresteesia, põletustunne, pearinglus, düsgeusia ja sünnikoop
	Teadmata	Unisus
Silma kahjustused	Sage	Nägemise halvenemine, nägemise hägustumine
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Hüpoakuusia
Südame häired	Väga sage	Tahhükardia
	Sage	Bradükardia
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Hüpotensioon
	Sage	Hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Düspnoe, tahhüpnöe
Seedetrakti häired	Väga sage	Oksendamine, kõhukinnisus, iiveldus
	Sage	Kõhuvalu, kõhulahtisus, suu hüpesteesia, düspepsia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Sügelus
	Sage	Lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Lihaste tõmblemine
	Sage	Lihaste ja luustiku valud rindkeres, valu jäsemes, lihaseõrkus, lihasespasmid
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Valu rinnus, pürekia
Vigastus, mürgistus ja protseduuritüsistused	Sage	Anesteesiast hilisem väljumine, seroom, kukkumine
	Teadmata	Lokaalanesteetikumide süsteemne toksilisus

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliiniline pilt

Harvadel juhtudel on teatatud üleannustamisest EXPAREL liposomaliga eraldi või koos teise lokaalanesteetikumiga. Süsteemsed toksilised reaktsioonid, mis hõlmavad peamiselt kesknärvisüsteemi ja kardiovaskulaarsüsteemi, võivad esineda lokaalanesteetikumide kõrgete kontsentratsioonide tulemusel veres. Ligi 30% üleannustamise teadetest olid seotud kõrvaltoimetega.

Üleannustamise märgid ja sümptomid võivad olla kesknärvisüsteemi sümptomid (suuümbruse paresteesia, pearinglus, düsartria, segadus, nürimeelsus, taju- ja nägemishäired ning lõpuks krambid) ja südame-veresoonkonna sümptomid (kõrge vererõhust ja tahhükardiast kardiodepressiooni, vererõhu languse, bradükardia ja asüstooliani).

Lokaalanesteetikumi üleannustamise ravi

Lokaalanesteetikumi üleannustamise esimeste tunnuste ilmnemisel tuleb manustada hapnikku.

Krampide ravi esimene samm, sh hüpoventileerimise või apnoe korral, hõlmab kiiret tähelepanu hingamisteede avatud hoidmisele ja abistatud või kontrollitud ventileerimist hapnikuga ning

manustamissüsteemi kasutamist, mis võimaldab maski kaudu saavutada kohene positiivne rõhk hingamisteedes. Kohe pärast nende ventileerimismeetmete rakendamist tuleb hinnata vereringe adekvaatsust, pidades silmas, et krambihoogude ravimiseks kasutatavad ravimipreparaadid pärsvad aeg-ajalt vereringet, kui neid manustada intravenoosselt. Kui krambid peaksid jätkuma abistavast hingamisest hoolimata ja kui vereringe võimaldab, võib manustada intravenoosselt ülikiiretoimelisi barbituraate (nagu tiopentaal või tiamülaal) või bensodiasepiine (nagu diasepaam) väikeste annustena. Tsirkulatoorse depressiooni toetusravi võib vajada intravenoosset vedelike ja vajadusel vasopressori manustamist vastavalt kliinilisele olukorrale (nt efedriin, et suurendada südamelihase kontraktilsust).

Kohese ravita võivad nii krambid kui ka kardiovaskulaarne depressioon tuua kaasa hüpoksia, atsidoosi, bradükardia, rütmihäire ja südameseiskuse. Südameseiskuse korral tuleks alustada standardsete kardiopulmonaalsete elustamisvõtetega.

Pärast esialgset maskiga hapniku manustamist võib olla näidustatud endotrahheaalne intubatsioon ravimite abil, kui on raskusi patsiendi hingamisteede avatud hoidmisega või kui on näidustatud pikemaajaline hingamise toetus (abistatud või juhitud).

Turustamisjärgsel on mõne üleannustamise juhtumi ravimiseks kasutatud lipiidemulsiooni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Anesteetikumid, amiidid, ATC-kood: N01BB01

Toimemehhanism

Bupivakaiin on keemiliselt ja farmakoloogiliselt seotud amiidi tüüpi lokaalanesteetikumidega. See on mepivakaiini homoloog ja keemiliselt seotud lidokaiiniga.

Lokaalanesteetikumid blokeerivad närviimpulsside tekke ja ülekande, tõstes arvatavasti närvi elektrilise ergastuvuse läve, aeglustades närviimpulsi ülekannet ja vähendades aktsioonipotentsiaali tõusmise määra.

Farmakodünaamilised toimed

Lokaalanesteetikumide süsteemne imendumine tekitab toimeid kardiovaskulaar- ja kesknärvisüsteemis. Tavaliste terapeutiliste annustega ja manustamisviisidega saavutatud kontsentratsioonide juures veres on muutused südame juhtesüsteemis, ergastuvuses, refraktaarsuses, kontraktilsuses ja perifeersete veresoonte vastupanus minimaalsed. Siiski pärsvad lokaalanesteetikumi põhjustatud toksilised kontsentratsioonid veres südame juhtesüsteemi ja ergastavust, mis võivad kaasa tuua atrioventrikulaarse blokaadi, ventrikulaarse arütmia ja südame seiskumise, mis võib olla fataalne. Lisaks pärsvad lokaalanesteetikumide toksilised kontsentratsioonid veres südamelihase kontraktilsust ja põhjustavad perifeerset vasodilatatsiooni, mis toob kaasa madalama südame väljutusmahu ja arteriaalse vererõhu.

Bupivakaiini plasmakontsentratsioonid, mida seostatakse toksilisusega, on erinevad. Kuigi 2000 kuni 4000 ng/ml kontsentratsioonide puhul on teatatud bupivakaiini toksilisuse varaste subjektiivsete kesknärvisüsteemi sümptomite ilmnemist, on teatatud toksilisuse sümptomitest ka juba 800 ng/ml juures.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Tõhusust kinnitavad kliinilised uuringud

EXPAREL liposomali tõhusust hinnati neljas topeltpimedas kontrollitud uuringus, kus osales 703 patsienti, kellel oli mõõdukas kuni raske äge valu (valu intensiivsus 0...10 skaalal ≥ 4). Ägedat

valu hinnati 24 tunni jooksul pärast varbanuki operatsiooni, 48 tunni jooksul pärast kogu õlaliigese plastika/rotaatormanseti korrigeerimist ning 72 tunni jooksul pärast hemorroidektoomiat ja kogu põlveliigese plastikat. 703 patsiendi seast raviti 352 EXPAREL liposomaliga ja 351 platseeboga. Patsiendid olid operatsiooni tüübile vastava sooga (meeste/naiste suhe 329/374), keskmine vanus 53,4 aastat (vahemik 18...88 aastat [23,2% (n = 163) olid ≥ 65-aastased ja 6,3% (n = 44) olid ≥ 75-aastased (st eakad)]), kehamassiindeks 27,9 kg/m² (vahemik 18,7...43,9), rass oli peamiselt valge (82,9%). Kõigis olulistes kliinilistes uuringutes oli esmaseks tulemusnäitajaks valu intensiivsuse kõveraalne pindala (AUC). Kõikides uuringutes oli saadaval valu sümptomaatiline ravi, mis oli kohandatud operatsiooni tüübi ja kliinilise praktika järgi uuringu läbiviimise ajal.

Tabel 3 3. faasi uuringute valu põhitulemusnäitajate kokkuvõte

Uuring / operatsiooni tüüp	EXPAREL liposomal annus (n) / Kontroll (n)	Esmane tulemusnäitaja	Ravi erinevus (95% CI)	P-väärtus ^a
Lokaalanalgeesia uuringute valu põhitulemusnäitajate kokkuvõte				
Paikne tuimestus/hemorroidektoomia	266 mg (94) / platseebo (93)	AUC NRS-R ₀₋₇₂	-61 (-90, -31)	<0,0001
Paikne tuimestus/varbanuki operatsioon	106 mg (97) / platseebo (96)	AUC NRS-R ₀₋₂₄	-22 (-35, -10)	0,0005
Regionaalanalgeesia uuringute valu tulemusnäitajate kokkuvõte				
Reienärvi blokaad / TKA ^b	266 mg (92) / platseebo (91)	AUC NRS-R ₀₋₇₂	-96,5 (-144, -49)	<0,0001
Õlapõimiku närviblokaad / TSA/RCR	133 mg (69) / platseebo (71)	AUC VAS ₀₋₄₈	-118 (-151, -84)	<0,0001

^a: samaväärsus p-väärtus; b: TKA uuring oli kombineeritud teise faasi (1. osa) ja kolmanda faasi (2. osa) uuring; siin on näidatud ainult kolmanda faasi tulemused.

AUC: kõvera alune pindala; NRS-R: numbriline hindamisskaala puhkeolekus (*numeric rating scale at rest*); TKA: kogu põlveliigese plastika (*total knee arthroplasty*); VAS: visuaalne analoogskaala (*visual analogue scale*); TSA: kogu õlaliigese plastika (*total shoulder arthroplasty*); RCR: rotaatormansetti parandus (*rotator cuff repair*); (n): katsealuste arv.

Tabel 4 3. faasi uuringute opioidide põhitulemusnäitajate kokkuvõte

Blokaadi tüüp / operatsiooni tüüp	EXPAREL liposomal Annus / Kontroll	Opioid-pääste-ravimite kasutus	Opioidivabad isikud
Lokaalanalgeesia uuringute opioididega seotud põhitulemusnäitajate kokkuvõte			
Paikne tuimestus / hemorroidektoomia	266 mg / platseebo	Geomeetriline vähimruutkeskmine: 9,9 vs 18,2 MME (geomeetriliste vähimruutkeskmiste suhe vähenes 72 tunni ulatuses 45%; p = 0,0006)	Opioidivaba 72 tunni jooksul: EXPAREL liposomal rühmas (26/94), platseeborühmas (9/93) (p = 0,0007)
Paikne tuimestus / varbanuki operatsioon	106 mg / platseebo	Vähimruutkeskmine 3,8 vs 4,7 tabletti (24 tunni jooksul kasutatud Percoceti tablettide (5 mg oksükodooni / 325 mg parasetamooli) keskmise arvu 19% vähenemine; p = 0,0077)	Opioidivaba 24 tunni jooksul: EXPAREL liposomal rühmas (7/97), platseeborühmas (1/96) (p = 0,040)
Regionaalanalgeesia uuringute opioididega seotud põhitulemusnäitajate kokkuvõte			
Reienärvi blokaad ^a / TKA	266 mg / platseebo	Geomeetriline vähimruutkeskmine: 93,2 vs 122,1 MME	Ükski isik ei olnud kummaski grupis 72. tunnil opioidivaba

Blokaadi tüüp / operatsiooni tüüp	EXPAREL liposomal Annus / Kontroll	Opioid-pääste-ravimite kasutus	Opioidivabad isikud
		(geomeetriliste vähimruutkeskmiste suhe vähenes 72 tunni ulatuses 26%; p = 0,0016)	
Õlapõimiku närviblokaad / TSA/RCR	133 mg / platseebo	Vähimruutkeskmine: 25,0 vs 109,7 MME (geomeetriliste vähimruutkeskmiste suhe vähenes 48 tunni ulatuses 77%; p < 0,0001)	Opioidivaba 48 tunni jooksul: EXPAREL liposomal rühmas (9/69), platseeborühmas (1/71) (p = 0,008)

^a:TKA uuring oli kombineeritud teise faasi (1. osa) ja kolmanda faasi (2. osa) uuring.

TKA: põlveliigese totaalarthroplastika; TSA: õlaliigese totaalarthroplastika; RCR: rotaatormansetti parandus; MME = momentide meetod; LS = vähimruut.

469 patsienti 1645 patsiendist EXPAREL liposomaliga paikse tuimestuse ja perifeerse närviblokaadi kliinilistes uuringutes olid 65-aastased või vanemad ja 122 patsienti olid 75-aastased või vanemad.

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada EXPAREL liposomaliga uuringute tulemusi laste ühe või mitme alarühma operatsioonijärgse analgeesia kohta (teavet lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

EXPAREL-i ohutust ja farmakokineetikat selle kasutamisel paikse tuimestusena 6-aastastel ja vanematel lastel toetavad uuringu 319 andmed, mis oli III faasi avatud, mitmekeskuseline uuring EXPAREL-i hindamiseks selle manustamisel infiltratsiooni teel 12 kuni vähem kui 17 aasta vanustele lastele, kellele tehti lülisamba operatsioon (1. rühm, n = 61) ja 6 kuni 12 aasta vanustele lastele, kellele tehti lülisamba- või südameoperatsioon (2. rühm, n = 34). 1. rühmas randomiseeriti uuringus osalejad suhtega 1:1 rühmadesse, kellele manustati EXPAREL-i ühekordne annus 4 mg/kg (maksimaalselt 266 mg) või 2 mg/kg bupivakaiinvesinikkloriidi (maksimaalselt 175 mg). 2. rühmas said kõik uuringus osalejad EXPAREL-i ühekordse annuse 4 mg/kg (maksimaalselt 266 mg). Uuringu esmane eesmärk oli hinnata EXPAREL-i farmakokineetikat 6-aastastel ja vanematel lastel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

EXPAREL liposomal on multivesikulaarsesse liposoomse ravimi manustamissüsteemi kapseldatud bupivakaiin. Manustamisel vabaneb bupivakaiini liposoomidest pika aja jooksul aeglaselt tempos.

Imendumine

EXPAREL liposomaliga manustamise tulemusena on bupivakaiini süsteemsed plasmasisaldused avastatavad 96 tunni jooksul pärast paikset infiltratsiooni ja kuni 120 tunni jooksul pärast närviblokaadi. Perifeersetes närviblokaadide korral püsivad bupivakaiini süsteemsed plasmasisaldused üldjuhul kauem kui paikse infiltratsiooni korral. Bupivakaiini süsteemsed plasmasisaldused pärast EXPAREL liposomaliga manustamist ei ole korrelatsioonis paikse efektiivsusega. Bupivakaiini süsteemse imendumise määr sõltub manustatud ravimi koguannusest, manustamisviisist ja manustamiskoha verevarustusest.

EXPAREL liposomaliga paikse tuimestuse ja perifeerse närviblokaadi tüüpiliste annuste farmakokineetiliste parameetrite kirjeldav statistika täiskasvanute kohta on esitatud vastavalt tabelis 5 ja tabelis 6.

Tabel 5 Bupivakaiini farmakokineetiliste näitajate kokkuvõte pärast EXPAREL liposomali üksikannuste manustamist paikse tuimestusena täiskasvanutele

Parameetrid	Operatsioonikohta manustamine	
	Varbanuki operatsioon 106 mg (8 ml)	Hemorroidektoomia 266 mg (20 ml)
	(N = 26)	(N = 25)
C _{max} (ng/ml)	166 (92,7)	867 (353)
T _{max} (h)	2 (0,5–24)	0,5 (0,25–36)
AUC _(0-t) (h•ng/ml)	5864 (2038)	16 867 (7868)
AUC _(inf) (h•ng/ml)	7105 (2283)	18 289 (7569)
t _{1/2} (h)	34 (17)	24 (39)

AUC_{0-t} = plasmakontsentratsiooni ja alates 0-st kuni viimase mõõdetava kontsentratsioonini kestva aja suhte kõvera alune pindala; AUC_{inf} = plasmakontsentratsiooni ja alates 0-st kuni lõpmatuseni ekstrapoleeritud aja suhte kõvera alune pindala;

C_{max} = maksimaalne plasmakontsentratsioon; T_{max} = aeg, mis kulub C_{max}-ni jõudmiseks; t_{1/2} = terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg.

Tabel 6 Bupivakaiini farmakokineetiliste näitajate kokkuvõte pärast EXPAREL liposomali üksikannuste manustamist perifeerse närviblokaadina täiskasvanutele

Parameetrid	Perifeerne närviblokaad (operatsioon)			
	Reienärvi blokaad (kogu põlveliigese plastika)		Õlapõimiku närviblokaad (kogu õlaliigese plastika)	
	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} (h)	29,0 (24)*	18,2 (6)*	11 (4)	15 (6)

AUC_{0-t} = plasmakontsentratsiooni ja alates 0-st kuni viimase mõõdetava kontsentratsioonini kestva aja suhte kõvera alune pindala;

AUC_{inf} = plasmakontsentratsiooni ja alates 0-st kuni lõpmatuseni ekstrapoleeritud aja suhte kõvera alune pindala;

C_{max} = maksimaalne plasmakontsentratsioon; T_{max} = aeg, mis kulub C_{max}-ni jõudmiseks; t_{1/2} = terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg;

Jaotumine

EXPAREL liposomaliga vabaneb bupivakaiin liposoomsest struktuurist keeruka mehhanismi teel, mis hõlmab lipiidide barjäärmembraanide ümberorganiseerumist ja ravimi järgnevat difusiooni pika aja jooksul. Pärast seda, kui bupivakaiin on EXPAREL liposomalist vabanenud ja süsteemset imendunud, on bupivakaiini jaotumine oodatavalt sama kui mistahes bupivakaiinvesinikkloriidi lahuse puhul.

Bupivakaiin jaotub teataval määral kõikidesse kehakudedesse; kõrge kontsentratsioon on suure verevooluga organites nagu maks, kopsud, süda ja aju. Difusiooni määra ja ulatust mõjutab plasmavalkudega seonduvuse määr, ioniseerimise määr ja lipiidide lahustumise määr. Bupivakaiinil on kõrge valguga seostumise võime (95%), peamiselt happelise α1-glükoproteiiniga ja kõrgete kontsentratsioonide juures ka albumiiniga. Bupivakaiini seonduvus plasmavalkudega sõltub kontsentratsioonist. Kirjanduse andmetel on bupivakaiini ekstraheerumise määr maksas 0,37 intravenoosse manustamise korral. Bupivakaiini jaotusruumala tasakaaluseisundis on 73 l.

Metaboliseerumine

Amiidi tüüpi lokaalanesteetikumid, nagu bupivakaiin, metaboliseeruvad peamiselt maksas, konjugeerides glükuroonhappega. Bupivakaiini metaboliseerub ulatuslikult, millest annab märku lähteravimi minimaalne hulk uriinis. Pipekolülksüliidiin (PPX) on bupivakaiini peamine metaboliit; ligikaudu 5% bupivakaiinist muundub PPX-iks. Peamine PPX tekkega seotud maksaensüüm oli maksa

mikrosoomide põhjal CYP3A4, kuigi CYP2C19-l ja CYP2D6-l võib olla väike osakaal. Oluline ainevahetusrada on ka aromaatsse tuuma hüdroksüülimine, mis annab vähem olulisi ainevahetussaadusi. Liposoomi lipiidkomponendid järgivad eeldatavalt sarnaseid ainevahetusradu, mis looduslikud lipiidid.

Eritumine

Neerud on enamike lokaalanesteetikumide ja nende metaboliitide peamine eritusorgan. Uriiniga eritub ainult 6% bupivakaiini muutumatu kujul. Olemasolev neeruhaigus, uriini pH-d mõjutavad tegurid ja verevool neerudes võivad oluliselt mõjutada lokaalanesteetikumide mitmeid farmakokineetilisi näitajaid. Selle teadmise põhjal peaksid arstid olema ettevaatlikud, kui manustavad mistahes lokaalanesteetikume, sh EXPAREL liposomali, neeruhaigusega patsiendile. EXPAREL liposomali kliinilistel uuringutel põhinevate populatsiooni farmakokineetika mudelites kõigub näiv kliirens haava infiltratsiooni uuringutes 22,9 l/h-st kuni regionaalanalgeesia uuringutes 10,6 l/h-ni, ja *flip-flop* kineetika tõttu peegeldab see imendumiskiirust.

Eripopulatsioonid

Lapsed

Bupivakaiini farmakokineetilised profiilid pärast EXPAREL-i manustamist ühekordse annusena paikseks tuimestuseks olid ühesuguste kirurgiliste protseduuride korral lastel ja täiskasvanud uuringus osalejatel sarnased. Bupivakaiini farmakokineetiliste näitajate kokkuvõte EXPAREL-i manustamisel paikseks tuimestuseks lülisamba või südame-rindkere protseduuridel 6-aastastel ja vanematel lastel on esitatud tabelis 7.

Tabel 7 Bupivakaiini farmakokineetiliste parameetrite kokkuvõte EXPAREL-i ja bupivakaiinvesinikkloriidi kasutamisel

Uuringu nr	Patsiendirühm	Uuringuravi m (annus)	Kogu C _{max} (ng/ml)	Kogu T _{max} (h)	AUC _(0-t) (ng*h/ml)	AUC _(0-inf) (ng*h/ml)
			Keskmine (standardhälve)	Mediaan (min; max)	Keskmine (standardhälve)	Keskmine (standardhälve)
Lülisamba protseduurid						
319	1. rühm: 12 kuni < 17 aastat (N = 16)	EXPAREL 4 mg/kg	357 (121)	1,1 (0,3; 26,1)	9043 (3763)	14 246 (9119)
	1. rühm: 12 kuni < 17 aastat (N = 15)	Bupivakaiin 2 mg/kg	564 (321)	0,9 (0,3; 2,5)	5233 (2538)	5709 (3282)
	2. rühm: 6 kuni < 12 aastat (N = 2)	EXPAREL 4 mg/kg	320 (165)	7,4 (2,4; 12,3)	10 250 (5957)	11 570 (7307)
Südame-rindkere protseduurid						
319	2. rühm: 6 kuni < 12 aastat (N = 21)	EXPAREL 4 mg/kg	447 (243)	22,7 (0,2; 54,5)	16 776 (7936)	26 164 (28 038)

Eakad

Närviblokaadi ja haava infiltratsiooni kliinilistel uuringutel põhinevates populatsioonis farmakokineetika mudelites täheldati eakatel patsientidel ligikaudu 29% väiksemat kliirensit, mida ei loetud kliiniliselt oluliseks.

Maksapuudulikkus

Maksahaiguse olemasolu võib oluliselt mõjutada lokaalanesteetikumide mitmeid farmakokineetilisi näitajaid. Kerge kuni mõõduka maksahaigusega patsientidele EXPAREL liposomali manustamist käsitletud uuring leidis, et nende patsientide puhul ei ole annuse kohandamine vajalik. Siiski peaksid arstid, arvestades teadaolevat infot amiidi tüüpi lokaalanesteetikumide nagu bupivakaiin kohta, pidama silmas, et maksahaigusega patsiendid, eriti raske maksahaigusega, võivad olla vastuvõtlikumad amiidi tüüpi lokaalanesteetikumide võimaliku toksilisuse suhtes.

Neerupuudulikkus

EXPAREL liposomali närviblokaadis kasutamise kliiniliste uuringute andmete põhjal teostatud populatsiooni farmakokineetiline analüüs ei näidanud kerge või mõõduka neerupuudulikkuse mõju. Raske neerupuudulikkusega patsientidel EXPAREL liposomali ei uuritud.

Populatsiooni farmakokineetika

Perifeerset närviblokaadide populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal vanus, sugu, kehakaal ja rass EXPAREL liposomali farmakokineetikat kliiniliselt oluliselt ei mõjutanud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Bupivakaiini kartsinogeense mõju hindamise pikaajalisi uuringuid loomadel ei ole läbi viidud. Bupivakaiini mutageenset mõju ei ole määratud.

Bupivakaiin läbib platsentaarbarjääri. Kliiniliselt oluliste annuste juures põhjustas tiinetele rottidele ja jänestele manustatud subkutaanne bupivakaiin arengutoksilisust. Täheldati embrüo-loote surma jänestel ja järglaste väiksemat ellujäämist rottide puhul. Bupivakaiini mõju fertiilsusele ei ole kindlaks tehtud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dierukoüülfosfatidüülkoliin (DEPC)
Dipalmitoüülfosfatidüülglütserool (DPPG)
Kolesterool parenteraalseks kasutamiseks
Trikapriin
Naatriumkloriid
Fosforhape
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

EXPAREL liposomali ei tohi lahjendada veega või teiste hüpotooniliste preparaatidega, kuna see kahjustab liposoomi.

Lokaalsed antiseptikud, nagu joodpovidoon, näitasid tugevat koostoimet EXPAREL liposomali, kui lahuseid segada. See on tingitud lipiididega reageerivate antiseptikute pindaktiivsusest. Kui aga lokaalseid antiseptikuid kasutada nahapinnal ja lasta kuivada enne EXPAREL liposomali paikset manustamist, ei ole tavalise kliinilise praktika juures koostoimeid ette näha.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaalid: 2 aastat

Pärast esmast avamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus polüpropüleensüstaldes on tõestatud 48 tunni jooksul külmkapis (2 °C...8 °C) ja 6 tunni jooksul toatemperatuuril (kuni 25 °C). Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2...8 °C, välja arvatud juhul, kui avamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Pärast lahjendamist

Ravimi keemilis-füüsikaline stabiilsus segatuna bupivakaiini teiste ravimvormidega on tõestatud 24 tunni jooksul toatemperatuuril (kuni 25 °C). Ravimi keemilis-füüsikaline stabiilsus segatuna 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega või Ringerlaktaadi lahusega on tõestatud 4 tunni jooksul külmkapis (2 °C...8 °C) või toatemperatuuril (kuni 25 °C). Kui pakendi avamise/lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Avamata viaalid: hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Avamata viaale võib säilitada toatemperatuuril (kuni 25 °C) kuni 30 päeva. Viaale ei tohi külmikusse tagasi panna.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml või 20 ml I tüüpi klaasist ühekordselt kasutatavad viaalid, mis on suletud etüleen-tetrafluoroetüleen kattega butüülkummist halli punnkorgi ja alumiiniumümbrisega, millel on polüpropüleenist eemaldatav kate.

Saadaval 4 või 10 viaaliga pakendites.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

EXPAREL liposomali viaalid on ette nähtud ainult ühekordseks kasutuseks.

Enne manustamist tuleb EXPAREL liposomali viaale visuaalselt kontrollida. Vahetult enne ravimi väljavõtmist tuleb viaale mitu korda õrnalt ümber pöörata, et osakesi redispergeerida.

EXPAREL liposomali tuleb manustada 25 G või suurema läbimõõduga nõelaga, et tagada bupivakaiini liposoomide terviklikkus.

EXPAREL liposomali saab manustada kasutusvalmis dispersioonina või lahjendatult 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidiga või Ringerlaktaadi lahusega kontsentratsioonini kuni 0,89 mg/ml (s.t 1 : 14 lahust mahu järgi).

Infiltreeritud mahu mediaan lülisamba protseduuride puhul uuringus 319 (31 cm × 2 poolt × 3 kihti / 1,5 ml infiltraati 1 cm kohta) oli 124 ml. Infiltreeritud mahu mediaan südame protseduuride puhul uuringus 319 (13 cm × 2 poolt × 3 kihti / 1,5 ml infiltraati 1 cm kohta) oli 52 ml.

Bupivakaiinvesinikkloriidi (toimeainet kiiresti vabastavaid ravimvorme) võib manustada samaaegselt samas süstlas, eeldusel, et bupivakaiin-HCl lahuse ja EXPAREL liposomali annuste suhe milligrammides ei ole suurem kui 1:2. Bupivakaiinvesinikkloriidi ja EXPAREL liposomali täiskasvanutele manustatav annus kokku ei tohi ületada 400 mg bupivakaiinvesinikkloriidi kogust. Bupivakaiini sisaldus EXPAREL liposomalis on väljendatud bupivakaiini koguse kaudu, seega tuleb koos manustatava bupivakaiini üldkoguse arvutamiseks teisendada EXPAREL liposomalis sisalduva bupivakaiini annus bupivakaiinvesinikkloriidile vastavaks koguseks, korrutades EXPAREL liposomali annuse koefitsiendiga 1,128.

EXPAREL liposomali segu valmistamisel bupivakaiiniga või füsioloogilise lahusega või mõlemaga ei ole komponentide lisamise järjekord oluline.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. november 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml toimeainet prolongeeritult vabastav süstedispersioon
bupivakaiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 10 ml toimeainet prolongeeritult vabastava süstedispersiooni viaal sisaldab 133 mg bupivakaiini.

3. ABIAINED

Sisaldab lisaks dipalmitoüülfosfatidüülglütserooli (DPPG), dierukoüülfosfatidüülkoliini (DEPC), kolesterooli parenteraalseks kasutamiseks, trikapriiliini, naatriumkloriidi, fosforhapet ja süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstedispersioon

4 x 10 ml viaalid

10 x 10 ml viaalid

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Viaal on ühekordseks kasutamiseks.

Infiltratsioon/perineuraalne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Lugege infolehtelt kõlblikkusaja kohta pärast esmast avamist ja lisateavet säilitamise kohta.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/0/00/000/001 4 x 10 ml viaali
EU/0/00/000/002 10 x 10 ml viaali

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml toimeainet prolongeeritult vabastav süstedispersioon
bupivakaiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 20 ml toimeainet prolongeeritult vabastava süstedispersiooni viaal sisaldab 266 mg bupivakaiini.

3. ABIAINED

Sisaldab lisaks dipalmitoüülfosfatidüülglütserooli (DPPG), dierukoüülfosfatidüülkoliini (DEPC), kolesterooli parenteraalseks kasutamiseks, trikapriiliini, naatriumkloriidi, fosforhapet ja süstevett.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastav süstedispersioon

4 x 20 ml viaalid

10 x 20 ml viaalid

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Viaal on ühekordseks kasutamiseks.

Infiltratsioon/perineuraalne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Lugege infolehtelt kõlblikkusaja kohta pärast esmast avamist ja lisateavet säilitamise kohta.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml toimeainet prolongeeritult vabastav süstedispersioon
bupivakaiin
infiltratsioon/perineuraalne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

133 mg/10 ml

6. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml toimeainet prolongeeritult vabastav süstedispersioon
bupivakaiin
infiltratsioon/perineuraalne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

266 mg/20 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml toimeainet prolongeeritult vabastav süstedispersioon
EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml toimeainet prolongeeritult vabastav süstedispersioon
bupivakaiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on EXPAREL liposomal ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teile antakse EXPAREL liposomalit
3. Kuidas teile EXPAREL liposomalit antakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas EXPAREL liposomalit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on EXPAREL liposomal ja milleks seda kasutatakse

EXPAREL liposomal on lokaalanesteetikum, mis sisaldab toimeainet bupivakaiin.

EXPAREL liposomalit kasutatakse täiskasvanutel pärast operatsiooni (nt põlve- või õlavarreliigese operatsioon) valu vähendamiseks kindlas kehaosas.

EXPAREL liposomalit kasutatakse ka täiskasvanutel ja 6-aastastel või vanematel lastel valu vähendamiseks väikestes kuni keskmistes haavades pärast operatsiooni.

2. Mida on vaja teada enne, kui teile antakse EXPAREL liposomalit

Teile **EI TOHI** seda ravimit manustada:

- kui olete bupivakaiini (või teiste sarnaste lokaalanesteetikumide) või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete rase ja vajate lokaalanesteetikumi süsti tupe ülaossa emakaela juurde. Bupivakaiin võib sündimata lapsele tõsiselt kahju teha, kui seda sellisel eesmärgil kasutada;
- veresoonde või liigestesse.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

EXPAREL liposomalit ei tohi kasutada suurtel kõhuõõne, veresoonte ja rindkere operatsioonidel.

Pidage nõu arsti või meditsiiniõega, enne kui teile manustatakse EXPAREL liposomalit:

- kui teil on probleeme südamega;
- kui teil on probleeme maksa või neerudega.

EXPAREL liposomalit kasutus võib ajutiselt kaotada tundlikkuse või liikumisvõime. Te võite märgata erinevust viisis, kuidas tavaliselt asju tunnete või liigute kuni 5 päeva jooksul selle ravimi saamisest.

Teiste lokaalanesteetikumidega kasutamisel on aeg-ajalt teatatud järgmistest tervisehäiretest.

- Allergiline reaktsioon

Allergilised reaktsioonid võivad harva tekkida pärast mistahes lokaalanesteetikumi saamist. Allergilised reaktsioonid, mille osas tasub tähelepanelik olla, on muuhulgas: nõgestõbi või nahalööve, silmade ümbruse, näo, huulte, suu ja kõri paistetus, hingamispuudulikkus või hingamisraskused, peapööritus või minestamine või palavik. **Pöörduge kohe arsti poole**, kui märkate mõnda neist sümptomitest pärast EXPAREL liposomali saamist, kuna harvadel juhtudel võivad need reaktsioonid muutuda eluohtlikeks (vt ka selle ravimi infolehe lõik 4).

- Neuroloogiline häire

Aeg-ajalt võib tekkida ka kesknärvisüsteemi toksilisus. Selle varased märgid on muuhulgas: rahutus, ärevus, raskus rääkimisel, peapööritus, halb enesetunne (iiveldus või oksendamine), suu ja huulte tuimus ja kihelus, metalne maitse, kohin kõrvus (tinnitus), uimasus, hägune nägemine, värinad või tõmbused, depressioon, unisus. **Pöörduge kohe arsti poole**, kui märkate mõnda neist sümptomitest pärast EXPAREL liposomali saamist. Tõsisemad kõrvaltoimed, mis on tingitud liiga suurest kogusest bupivakaiinist, on muuhulgas krambihood (tõmbused), teadvusekadu ja südameseiskus (vt ka selle ravimi infolehe lõik 4).

- Kardiovaskulaarsüsteemi häired

Pärast lokaalanesteetikumide kasutust võib esineda ka kardiovaskulaarsüsteemi häireid. Märgid, milles osas tasub tähelepanelik olla, on ebatavaline/ebaregulaarne pulss, madal vererõhk, minestamine, uimasus või peapööritus, väsimus (unisus), hingamispuudulikkus või valu rinnus. Vahel võib tekkida ka südameinfarkt. **Pöörduge kohe arsti poole**, kui märkate mõnda neist sümptomitest pärast EXPAREL liposomali saamist (vt ka selle ravimi infolehe lõik 4).

- Methemoglobineemia

Methemoglobineemia on verehäire, mis mõjutab punaseid vereliblesid. See tervisehäire võib tekkida kohe või mõne tunni jooksul pärast lokaalanesteetikumide kasutust. Märgid ja sümptomid, mille osas tasub tähelepanelik olla, on kahvatu või hallikas/sinakas nahk, hingamispuudulikkus, peapööritus või minestamine, segadus, südamepekslemine või valu rinnus. **Pöörduge kohe arsti poole**, kui märkate mõnda neist sümptomitest pärast EXPAREL liposomali saamist. Vahel võib methemoglobineemia tekitada tõsisemaid sümptomeid, nagu ebaregulaarne pulss, krambihood, kooma ja isegi surm (vt selle ravimi infolehe lõik 4).

- Kondrolüüs

Lokaalanesteetikumide liigesesisest infusiooni saanud patsientidel on täheldatud kondrolüüsi (liigesekõhre lagunemine). EXPAREL liposomali ei tohi kasutada liigesesiseseks infusiooniks.

Lapsed ja noorukid

EXPAREL liposomal ei ole ette nähtud kasutamiseks alla 6-aastastel lastel valu vähendamiseks väikestes kuni keskmistes haavades pärast operatsiooni. Seda ravimit ei ole selle vanuserühma puhul uuritud.

EXPAREL liposomal ei ole ette nähtud kasutamiseks alla 18-aastastel lastel ja teismelistel valu vähendamiseks konkreetses kehaosas pärast operatsiooni (nt põlve- või õlaliigese operatsioon). Seda ravimit ei ole selle vanuserühma puhul uuritud.

Muud ravimid ja EXPAREL liposomal

Öelge oma arstile, kui kasutate või olete hiljuti kasutanud mistahes muid ravimeid.

Teatud ravimite kooskasutusel võib olla kahjulik mõju. Kindlasti öelge oma arstile, kui te võtate mõnda järgnevat ravimit:

- nitraadid/nitritid – nitroglütseriin, nitroprussiid, lämmastikoksiid, dilämmastikoksiid;
- lokaalanesteetikumid – bensokaiin, lidokaiin, bupivakaiin, mepivakaiin, tetrakaiin, prilokaiin, prokaiin, artikaiin, ropivakaiin;
- antiarütmikumid – ravimid ebaregulaarse südame tegevuse (arütmia) raviks, näiteks lidokaiin ja meksiletiin;
- vähiravimid – tsüklofosfamiid, flutamiid, rasburikaas, isofamiid, hüdroksüurea;
- antibiootikumid – dapsoon, sulfoonamiidid, nitrofurantoiin, para-aminosalitsüülhape;
- malaariaravimid – klorokviin, primakviin, kiniin;
- krambivastased ained – fenütoiin, naatriumvalproaat, fenobarbitaal;
- muud ravimid – atsetaminofeen (paratsetamool), metoklopramiid (kõhuprobleemide ja iivelduse vastu), sulfasalasiin (põletikuliste haiguste vastu), joodpovidoon (lokaalne antiseptik).

Kui kahtlete nende ravimite osas, pidage nõu arstiga.

Rasedus ja rinnaga toitmine

EXPAREL liposomalit **EI OLE** soovitatav manustada rasedatele ja naistele, kes on reproduktiivses eas ega kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Kui olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu arsti või meditsiiniõega.

EXPAREL liposomal eritub rinnapiima väga väikestes kogustes ja võib põhjustada teie lapsel tõsiseid kõrvaltoimeid. Pidage enne lapse rinnaga toitmist nõu arstiga. Ta ütleb, kas peaksite lapse rinnaga toitmise lõpetama või te ei peaks seda ravimit kasutama.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

EXPAREL liposomal võib mõjutada viisi, kuidas tavaliselt asju tunnete või liigute kuni 5 päeva jooksul selle ravimi saamisest. Te ei tohi juhtida sõidukit ega kasutada tööriistu ega masinaid, kui teil on mõni neist kõrvaltoimetest.

EXPAREL liposomal sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 21 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes 10 ml viaalis ja 42 mg ühes 20 ml viaalis. See on võrdne vastavalt 1,1%-ga ja 2,1%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas teile EXPAREL liposomalit antakse

EXPAREL liposomalit manustab teile arst operatsiooni ajal.

Soovitatava annuse, mis teile manustatakse, määrab teie arst. See sõltub teie poolt vajatavast valu leevendusest ja kehaosast, kuhu ravim süstitakse. See sõltub ka operatsioonikoha suuruselt ja teie tervislikust seisundist.

EXPAREL liposomalit manustatakse teile süstina. Teie arst süstib EXPAREL liposomalit ühte järgmistest kohtadest:

- operatsioonikohta;
- opereeritud kehaosa närvide lähedale.

Kui teile manustatakse EXPAREL liposomalit rohkem, kui ette nähtud

EXPAREL liposomalit tohivad kasutada vastava väljaõppega arstid, kes kontrollivad pärast EXPAREL liposomali manustamist teie vererõhku, südame löögisagedust ja teadvuse seisundit ning jälgivad teid võimalike bupivakaiini üleannustamise nähtude suhtes.

Pöörduge kohe arsti poole, kui märkate mõnda alltoodud kõrvaltoimetest pärast EXPAREL liposomali saamist (vt ka selle ravimi infolehe lõik 4). Need on märgid, et olete saanud liiga palju bupivakaiini:

- hood (krambid);
- teadvusekadu;
- rahutus või ärevus;
- raskus rääkimisel;
- uimasus või peapööritus
- iiveldus või oksendamine;
- suu ja huulte tuimus ja kihelus;
- muutused nägemises, kuulmises või maitsmises;
- värisemine või tõmblemine;
- unisus, segasus või puudulik teadvus;
- kõrgem või madalam vererõhk;
- kõrgem või madalam pulss.

Kui teil jääb EXPAREL liposomali annus vahele

On ebatõenäoline, et teil jääb annus vahele. EXPAREL liposomalit manustab teile arst ainult ühe korra (operatsiooni ajal).

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pöörduge kohe arsti poole, kui märkate mõnda alltoodud kõrvaltoimetest, millest on teatatud lokaalanesteetikumide kasutamisel (vt lõik 2):

- ebanormaalne/ebaregulaarne pulss, madal vererõhk, minestus, pearinglus või uimasus, unisus, hingamispuudulikkus, valud rinnus, südame seiskumine (südame-veresoonkonnaga seotud kõrvaltoimed);
- rahutus, ärevus, kõneraskused, uimasus, iiveldus või oksendamine, suu ja huulte tuimus ja kipitustunne, metallimaitse suus, tinnitus (s.t kohin kõrvus), pearinglus, nägemise hägustumine, värinad või tõmblused, depressioon, unisus, krambihood (kesknärvisüsteemiga seotud reaktsiooni sümptomid);
- nõgestõbi või nahalööve, silmade ümbruse, näo, huulte, suu ja kõri paistetus, hingamispuudulikkus või hingamisraskused, südamegevuse kiirenemine, iiveldus, oksendamine, peapööritus või minestamine või palavik (allergilise reaktsiooni sümptomid);
- kahvatu või hallikas/sinakas nahk, hingamispuudulikkus, uimasustunne või minestamine, segasus, südamepekslemine, valud rinnus, ebaregulaarne pulss, krambihood või kooma (methemoglobineemia).

Muud kõrvaltoimed võivad olla:

Sage (võivad mõjutada 1 inimest 10-st):

- maitsetunde muutused;
- kõhukinnisus;
- iiveldus või oksendamine;
- tundlikkuse kadumine suus.

Aeg-ajalt (võivad mõjutada 1 inimest 100-st):

- kuumustunne;
- sinikad või kukkumised;
- normist erinevad vereanalüüside tulemused;
- liigesevalu;
- vähenenud liikuvus või tahtmatud/kontrollimatud kehaliigutused;
- vigastus, valu, lihaskrambid, tõmbumine või lihasnõrkus;
- põletustunne;
- peavalu;
- tundlikkuse kadu;
- sügelev nahk või nahaärritus.

Harv (võib esineda kuni 1-l kasutajal 1 000-st):

- ebamugavustunne kõhus, gaasid või seedimatus;
- kõhulahtisus;
- suukuivus, keeruline neelata või valu neelamisel;
- sügelus suus;
- üleliigne süljeeritus;
- värinad;
- valu (kõhus, haavakohas, lihastes, kubemes, kätes ja jalgades),
- pahkluu, jalalabade, säärite või liigete turse;
- liigete jäikus;
- normist erinev EKG;
- värske veri pärakust, tavaliselt koos roojaga;
- unine olek;
- osaline halvatus;
- hingamisraskus;
- naha või haava ümbruse punetus;
- tüsistused (nt punetus, turse, valu) haavaga seoses;
- liigne higistamine;
- küünte värvuse muutumine.

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- võimetus urineerida (s.t põit täielikult või osaliselt tühjendada);
- EXPAREL liposomali toime puudumine.

Mõningaid eeltoodud kõrvaltoimeid võib täheldada 6-aastastel või vanematel lastel ja noorukitel sagedamini.

6-aastastel või vanematel lastel ja noorukitel täheldatud täiendavad kõrvaltoimed

Väga sage (võivad mõjutada rohkem kui 1 inimest 10-st):

- aneemia.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- kipitustunne (surin);
- kuulmiskadu;
- hingamise kiirenemine;
- hilisem väljumine anesteesiast.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas EXPAREL liposomalit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildile EXP-i järel. Kõlblikkusaeg tähistab selle kuu viimast päeva.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

EXPAREL liposomalit võib säilitada ka toatemperatuuril (kuni 25 °C) kuni 30 päeva. Viaale ei tohi külmikusse tagasi panna.

Pärast esmast avamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus polüpropüleensüstaldes on tõestatud 48 tunni jooksul külmkapis (2 °C...8 °C) ja 6 tunni jooksul toatemperatuuril (kuni 25 °C). Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2...8 °C, välja arvatud juhul, kui avamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Pärast lahjendamist

Ravimi keemilis-füüsikaline stabiilsus segatuna bupivakaiini teiste ravimvormidega on tõestatud 24 tunni jooksul toatemperatuuril (kuni 25 °C). Ravimi keemilis-füüsikaline stabiilsus segatuna 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega või Ringerlaktaadi i lahusega on tõestatud 4 tunni jooksul külmkapis (2 °C...8 °C) või toatemperatuuril (kuni 25 °C). Kui pakendi avamise/lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida EXPAREL liposomal sisaldab

Toimeaine on bupivakaiin. Üks ml sisaldab liposoomides 13,3 mg bupivakaiini prolungeeritult vabastavas süstedispersioonis.

Üks 10 ml toimeainet prolungeeritult vabastava süstedispersiooni viaal sisaldab 133 mg bupivakaiini vaba alusena.

Üks 20 ml toimeainet prolungeeritult vabastava süstedispersiooni viaal sisaldab 266 mg bupivakaiini vaba alusena.

Teised koostisosad on dierukoüülfosfatidüülkoliin (DEPC), dipalmitoüülfosfatidüülglütserool (DPPG), kolesterool parenteraalseks kasutamiseks, trikapriin, naatriumkloriid, fosforhape ja süstevesi.

Kuidas EXPAREL liposomal välja näeb ja pakendi sisu

EXPAREL liposomal on valge kuni valkjast toimeainet prolungeeritult vabastav süstedispersioon.

Saadaval 10 ml või 20 ml I tüüpi klaasist ühekordselt kasutatavates viaalides, mis on suletud etüleen-tetrafluoroetüleeniga kattega butüülkummist punnkorgi ja alumiiniumümbrisega, millel on polüpropüleenist eemaldatav kate.

Iga pakk sisaldab 4 või 10 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Oluline: Lugege enne kasutamist ravimi omaduste kokkuvõtet (SPC).

Iga EXPAREL liposomal viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Avamata EXPAREL liposomal viaale tuleb säilitada külmikus temperatuuril 2 °C kuni 8 °C. EXPAREL liposomalit ei tohi lasta külmuda.

Avamata EXPAREL liposomal viaale võib säilitada ka toatemperatuuril (kuni 25 °C) kuni 30 päeva. Viaale ei tohi külmikusse tagasi panna.

Pärast esmast avamist

Ravim kasutusaegne stabiilsus polüpropüleensüstaldes on tõestatud 48 tunni jooksul külmkapis (2 °C...8 °C) ja 6 tunni jooksul toatemperatuuril (kuni 25 °C). Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest enne kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2...8 °C, välja arvatud juhul, kui avamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Pärast lahjendamist

Ravimi keemilis-füüsikaline stabiilsus segatuna bupivakaiini teiste ravimvormidega on tõestatud 24 tunni jooksul toatemperatuuril (kuni 25 °C). Ravimi keemilis-füüsikaline stabiilsus segatuna 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega või Ringerlaktaadi lahusega on tõestatud 4 tunni jooksul külmkapis (2 °C...8 °C) või toatemperatuuril (kuni 25 °C). Kui pakendi avamise/lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Enne manustamist tuleb EXPAREL liposomali viaale visuaalselt kontrollida. Vahetult enne ravimi välja võtmist tuleb viaale õrnalt ümber pöörata, et osakesi redispergeerida. Kui viaali põhja on tekkinud sete, võib olla vajalik viaali korduvalt ümber pöörata.

EXPAREL liposomal on näidustatud vaid üksikannusena manustamiseks. Maksimaalne annus ei tohi ületada 266 mg (20 ml). Lokaalse infiltratsiooni soovitatav kogus sõltub opereeritava piirkonna suurusel, pinna katmiseks kuluvast kogusest ja patsiendispetsiifilistest teguritest, mis võivad mõjutada amiidi-tüüpi lokaalanesteetikumi ohutust (vt ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2).

EXPAREL liposomali saab manustada kasutusvalmis dispersioonina või lahjendatult 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidiga või Ringerlaktaadi lahusega kontsentratsioonini kuni 0,89 mg/ml (s.t 1:14 lahust mahu järgi). EXPAREL liposomali ei tohi segada ühegi teise ravimiga ega lahjendada veega või teiste hüpotooniliste preparaatidega, kuna see kahjustab liposome.

EXPAREL liposomal on liposoomne preparaat ja seda ei tohi kasutada bupivakaiini mistahes muu vormi asemel. Bupivakaiinvesinikkloriidi (toimeainet kiiresti vabastavaid ravimvorme) ja EXPAREL liposomali võib manustada samaaegselt samas süstlas, eeldusel, et bupivakaiini lahuse ja EXPAREL liposomal annuse suhe milligrammides ei ole suurem kui 1:2. Bupivakaiin-HCl ja EXPAREL liposomali summaarne annus täiskasvanutele koosmanustamisel ei tohi olla suurem kui kogus, mis vastab 400 mg bupivakaiin-HCl-le. Bupivakaiini sisaldus EXPAREL liposomalis on väljendatud bupivakaiini koguse kaudu, seega tuleb koosmanustamisel bupivakaiini koguanuse arvutamiseks teisendada bupivakaiini kogus EXPAREL liposomalis vastavaks bupivakaiinvesinikkloriidi annusele, korrutades EXPAREL liposomali annuse koefitsiendiga 1,128.

EXPAREL liposomali ja bupivakaiinvesinikkloriidi koosmanustamisel tuleb olla ettevaatlik, seda eriti suure verevarustusega piirkondades, kus võib eeldada suuremat süsteemset imendumist (vt ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.4).

EXPAREL liposomali võib manustada pärast lidokaiini manustamist, peale 20 minuti möödumist või kauem.

Kui kasutada lokaalset antiseptikut, nagu povidoonjodiid, tuleb lasta manustamiskohal kuivada enne, kui sinna manustatakse EXPAREL liposomali. EXPAREL liposomal ei tohi kokku puutuda antiseptikutega, nagu povidoonjodiidi lahus.

EXPAREL liposomal tuleb süstida aeglaselt (üldiselt 1 kuni 2 ml süste kohta) 25 G või suurema läbimõõduga nõelaga. Kui on kliiniliselt asjakohane, tuleb operatsiooni piirkonda manustamisel sagedasti aspireerida, et välistada veri ja minimeerida tahtmatu intravaskulaarse süstimise riski.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.