

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml depotinjektioneste, dispersio
EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml depotinjektioneste, dispersio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml sisältää 13,3 mg bupivakaiinin multivesikulaarista liposomaalista dispersiota.

Yksi 10 ml:n injektiopullo depotinjektionestettä, dispersiota, sisältää 133 mg bupivakaiinia.

Yksi 20 ml:n injektiopullo depotinjektionestettä, dispersiota, sisältää 266 mg bupivakaiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

- Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 21 mg natriumia.
- Yksi 20 ml:n injektiopullo sisältää 42 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotinjektioneste, dispersio

Valkoinen tai luonnon valkoinen nestemäinen liposomaalinen dispersio.

Depotinjektionesteen, dispersion, pH on 5,8–7,8, ja se on isotoninen (260–330 mOsm/kg).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

EXPAREL liposomal on tarkoitettu (ks. kohta 5.1):

- hartiapunoksen tai femoralishermon johtopuudutuksena kirurgisen toimenpiteen jälkeisen kivun hoitoon aikuisille.
- aluepuudutuksena kirurgisen toimenpiteen jälkeiseen, pienistä tai keskisuurista leikkuuhaavoista aiheutuvan somaattisen kivun hoitoon aikuisille ja vähintään 6-vuotiaille lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

EXPAREL liposomal on annettava hoitoympäristössä, jossa on asianmukaisen koulutuksen saanut henkilökunta ja asianmukaiset elvytyslaitteet saatavissa välitöntä hoitoa varten potilaille, joilla ilmenee merkkejä neurologisesta toksisuudesta tai sydäntoksisuudesta.

Annostus

EXPAREL liposomal -valmisteen suositeltu annos aikuisille ja vähintään 6-vuotiaille lapsille perustuu seuraaviin tekijöihin:

- kirurgisen toimenpidealueen laajuus
- alueen kattamiseen tarvittava määrä
- yksilölliset potilastiedot

Maksimiannosta, 266 mg:aa (20 ml:aa laimentamatonta lääkevalmistetta), ei saa ylittää.

Aluepuudutus (infiltraatiopuudutus pieniä ja keskisuuria leikkaushaavoja ympäröivälle alueelle)

- Potilaille, joille tehtiin vaivaisenluun korjausleikkaus, annettiin yhteensä 106 mg (8 ml) EXPAREL liposomal -valmistetta, josta 7 ml infiltroitiin osteotomiaa ympäröiviin kudoksiin ja 1 ml infiltroitiin ihon alaiseen kudokseen.
- Potilaille, joille tehtiin hemorroidektomia, annettiin yhteensä 266 mg (20 ml) EXPAREL liposomal -valmistetta laimennettuna 10 ml:aan keittosuolaliuosta ja näin saatu kokonaismäärä 30 ml jaettiin kuuteen 5 ml:n alikvoottiin, injisoitiin visualisoimalla peräaukon sulkijalihaksellotauluksi ja infiltroitiin hitaasti yksi alikvootti kuhunkin tasanumeroon aluepuudutuksen aikaansaamiseksi.
- Vähintään 6-vuotiaille pediatriksille potilaille EXPAREL liposomal -valmistetta tulee antaa 4 mg/kg (maksimiannos ei saa ylittää 266 mg:aa). EXPAREL liposomal -valmisteen voi antaa joko sellaisenaan tai normaaliin (0,9-prosenttiseen) keittosuolaliuokseen laimennettuna tilavuuden lisäämiseksi, enintään 0,89 mg/ml:n lopulliseen pitoisuuteen (so. tilavuuslaimennus 1:14). Kokonaistilavuus riippuu leikkuhaavan pituudesta. Esimerkkejä annetaan kohdassa 6.6.

Perifeerinen johtopuudutus (femoralishermon ja hartiapunos)

- Potilaille, joille tehtiin polven tekonivelleikkaus, annettiin yhteensä 266 mg (20 ml) EXPAREL liposomal -valmistetta femoralishermon johtopuudutukseen.
- Potilaille, joille tehtiin hartian artroplastia tai kiertäjäkalvosimen korjaus, 133 mg (10 ml) EXPAREL liposomal -valmistetta laimennettiin 10 ml:aan keittosuolaliuosta ja näin saatu kokonaismäärä 20 ml annettiin hartiapunosien johtopuudutukseen.

Samanaikainen käyttö muiden paikallispuudutteen kanssa

Paikallispuudutteen toksiset vaikutukset ovat additiivisia ja niiden samanaikaisessa annossa on noudatettava varovaisuutta huomioimalla paikallispuudutteen annos ja EXPAREL liposomal -valmisteen laajennettu farmakokineettinen profiili. Paikallispuudutteen systeemiseen toksisuuteen liittyviä neurologisia ja kardiovaskulaarisia vaikutuksia on myös seurattava. Ks. kohta 4.5.

EXPAREL liposomal on liposomaalinen valmiste, eikä sitä pidä käyttää vaihdellen bupivakaiinin minkään muun lääkeformin kanssa. Bupivakaiinihydrokloridi (välittömästi vapauttavat muodot) ja EXPAREL liposomal voidaan antaa samanaikaisesti samassa ruiskussa edellyttäen, että bupivakaiiniliuoksen ja EXPAREL liposomal -valmisteen milligramma-annosten suhde ei ole suurempi kuin 1:2. Sekoitusta valmistettaessa käytettävän bupivakaiinin kokonaismäärä (EXPAREL liposomal + bupivakaiinihydrokloridi) ei saa olla suurempi kuin bupivakaiinihydrokloridin 400 mg:n ekvivalentit aikuisilla. Ks. lisätietoja kohdasta 4.4.

Erityispotilaat

Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)

Huolellisuutta on noudatettava valittaessa EXPAREL liposomal -valmisteen annosta iäkkäille potilaille, sillä bupivakaiinin erittymisen munuaisten kautta tiedetään olevan huomattavaa, ja bupivakaiinin toksisten reaktioiden riski saattaa olla suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. Annostusta ei tarvitse muuttaa, mutta joidenkin iäkkäiden henkilöiden suurempaa herkkyyttä ei kuitenkaan voida poissulkea (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Iäkkäillä potilailla saattaa olla lisääntynyt kaatumisen riski.

Munuaisten vajaatoiminta

Bupivakaiinin tai sen metaboliittien huomattava erittyminen munuaisten kautta on tiedossa, ja toksisten reaktioiden riski saattaa olla suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Munuaisten vajaatoiminta on otettava huomioon EXPAREL liposomal -valmisteen annosta valittaessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Bupivakaiini metaboloituu maksan kautta. Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä (Child-Pugh-pistemäärä 5–6) tai keskivaikkea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pistemäärä 7–9). Tiedot ovat riittämättömät suositusten antamiseksi EXPAREL liposomal -valmisteen käyttöön potilaille, joilla on vaikea (Child-Pugh-pistemäärä ≥ 10) maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriiset potilaat

EXPAREL liposomal -valmistetta voidaan antaa vähintään 6-vuotiaille pediatriisille potilaille 4 mg/kg:n annoksella (maksimiannos ei saa ylittää 266 mg:aa) käytettynä kerta-annoksena aluepuudutukseen kirurgisen toimenpiteen jälkeiseen, pienistä tai keskisuurista leikkuuhaavoista aiheutuvan somaattisen kivun hoitoon.

EXPAREL liposomal -valmisteen turvallisuutta ja tehoa aluepuudutuksena vähintään 1 vuoden ja alle 6 vuoden ikäisille lapsille tai johtopuudutuksena vähintään 1 vuoden ja alle 18 vuoden ikäisille lapsille ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

EXPAREL liposomal -valmistetta ei pidä käyttää alle 1-vuotiaille potilaille, sillä vastasyntyneillä ja vauvoilla on pienentynyt puudutteen metaboliakyky maksajärjestelmän kehittymättömyyden vuoksi.

Antotapa

EXPAREL liposomal -valmistetta annetaan ainoastaan infiltraatiopuudutuksena tai hermoa ympäröivään kudokseen.

EXPAREL liposomal -valmiste on tarkoitettu annettavaksi ainoastaan kerta-annoksena.

EXPAREL liposomal -valmiste on injisoitava hitaasti (yleensä 1–2 ml/injektio) tiheästi aspiroimalla, kun se on kliinisesti asianmukaista veren tarkistamiseksi ja tahattoman suonensisäisen injektion riskin minimoimiseksi.

EXPAREL liposomal -valmiste annetaan käyttämällä G25:n kokoista tai sitä suurempaa onttoa neulaa liposomaalisen bupivakaiinin hiukkasten rakenteellisen eheyden säilyttämiseksi.

Ks. kohdasta 6.6 lääkevalmisteen valmistusohjeet ennen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Yliherkkyys amidityyppisille paikallispuudutteille.
- Obstetrinen paraservikaalinen johtopuudutus sikiön bradykardian tai kuoleman riskin vuoksi.
- Suonensisäinen anto.
- Nivelensisäinen anto (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tehoa ja turvallisuutta ei ole vahvistettu vatsaan, verisuonistoon tai rintakehään liittyvien laajojen kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä.

Paikallispuudutteen systeeminen toksisuus

Koska bupivakaiinin antoon liittyy vaikeiden henkeä uhkaavien hättävien vaikutusten mahdollinen riski, kaikki bupivakaiinia sisältävät valmistet on annettava hoitoympäristössä, jossa on koulutettu henkilökunta ja elvytyslaitteet saatavilla potilaiden välitöntä hoitoa varten, jos merkkejä neurologisesta toksisuudesta tai sydäntoksisuudesta ilmenee.

Potilaan kardiovaskulaarisia ja respiratorisia (riittävä ventilaatio) vitaalitoimintoja sekä potilaan valvetilaa on seurattava huolellisesti ja jatkuvasti bupivakaiini-injektion annon jälkeen.

Keskushermoston toksisuuden varhaisia merkkejä saattavat olla levottomuus, ahdistuneisuus, sekava puhe, pyöritys, suun ja huulten tunnottomuus ja pistely, metallin maku suussa, tinnitus, huimaus, näön hämärtyminen, vapina, nykiminen, keskushermostolama ja raukeus.

Paikallispuudutteen toksiset pitoisuudet veressä lamaannuttavat sydänjohtumisen ja eksitabiliteetin, mikä saattaa johtaa eteiskammiokatkokseen, kammiooperäisiin rytmihäiriöihin ja sydänpysähdykseen, joita voi seurata kuolema. Paikallispuudutteen toksiset pitoisuudet veressä lamaavat lisäksi sydänlihaksen supistumisvireyttä ja aiheuttavat perifeerisen vasodilataation, jonka seurauksena on sydämen minuuttitilavuuden ja valtimoverenpaineen lasku.

Paikallispuudutteen neurologisen tai kardiovaskulaarisen toksisuuden akuutit hätätilat liittyvät yleensä suuriin plasmapitoisuuksiin, joita voi esiintyä paikallispuudutteen terapeutin käytön aikana tai paikallispuuduteliuksen tahattoman suonensisäisen injektion tapauksessa (ks. kohdat 4.3 ja 4.9).

Bupivakaiinin ja muiden amidia sisältävien valmisteiden useiden annosten injisoiminen saattaa suurentaa plasmapitoisuuksia merkittävästi jokaisen toistetun annoksen myötä, mikä voi johtua vaikuttavan aineen tai sen metaboliittien vähittäisestä kertymisestä tai niiden metabolian hidastumisesta. Kohonneiden veripitoisuuksien sietokyky vaihtelee potilaan statuksen mukaan.

Paikallispuudutteen mahdollisia systeemisen toksisuuden tapauksia on havaittu markkinoilletulon jälkeisen käytön yhteydessä. Vaikka kirjattu kulunut aika havaittuun ilmaantumiseen oli useimmissa tapauksissa alle 1 tunti EXPAREL liposomal -valmisteen annosta, ilmaantumiseen kuluneen ajan ilmoitettiin olevan yli 24 tuntia joissakin harvoissa tapauksissa. Korrelaatiota paikallispuudutteen mahdollisista systeemisen toksisuuden tapauksista liittyen kirurgiseen toimenpiteeseen tai antoreittiin ei ole todettu EXPAREL liposomal -valmisteen käytössä, mutta EXPAREL liposomal -valmisteen toistuvat annokset, yliannostus tai samanaikainen käyttö muiden paikallispuudutteen kanssa saattavat lisätä paikallispuudutteen systeemisen toksisuuden riskiä (ks. kohta 4.5).

Neurologiset vaikutukset

Keskushermostoreaktioiden ominaisuuksia ovat eksitaatio ja/tai keskushermostolama. Voi myös esiintyä levottomuutta, ahdistusta, huimausta, tinnitusta, näön hämärtymistä tai vapinaa, jotka mahdollisesti jatkuvat kouristuksiin. Eksitaatio saattaa kuitenkin olla ohimenevä, jolloin keskushermostolama on haittavaikutuksen ensimmäinen ilmentymä. Tätä saattaa nopeasti seurata raukeus, joka sulautuu tajuttomuuteen ja hengityspysähdykseen. Muita keskushermostovaikutuksia saattavat olla pahoinvointi, oksentelu, vilunväreet ja silmän mustaisten supistuminen. Paikallispuudutteen käyttöön liittyvä kouristusten ilmaantuvuus vaihtelee antotavan ja annetun kokonaisannoksen mukaan.

Aluepuudutuksen jälkeisiä neurologisia vaikutuksia saattavat olla jatkuva puudutus, parestesia, heikotuksen tunne ja halvaus, joista kaikista parantuminen saattaa olla hidasta ja epätäydellistä tai joista ei parannu.

Heikentynyt kardiovaskulaarinen toiminta

Bupivakaiinia on myös käytettävä varoen potilaille, joiden kardiovaskulaarinen toiminta on heikentynyt, sillä heillä saattaa olla vähentynyt kyky kompensoida toiminnan muutoksia, jotka liittyvät näiden lääkevalmisteiden aikaansaamaan pidentyneeseen eteiskammion johtuvuuteen.

Maksan vajaatoiminta

Bupivakaiini metaboloituu maksan kautta, joten sitä on käytettävä varoen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on toksisten plasmapitoisuuksien kehittymisen suurempi riski, sillä he eivät metaboloita paikallispuudutteita

normaalisti. Paikallispuudutteen systeemisen toksisuuden seuraamisen lisäämistä on harkittava potilaille, joilla on vaikea maksasairaus (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Ainoastaan 6 % bupivakaiinista erittyy muuttumattomana virtsaan. Bupivakaiinin metaboliittien tiedetään erittyvän suuressa määrin munuaisten kautta. Virtsan kautta erittymiseen vaikuttavat virtsan perfuusio ja virtsan pH:een vaikuttavat tekijät. Virtsan happamoittaminen nopeuttaa munuaisten tapahtuvaa paikallispuudutteen eliminaatiota. Paikallispuudutteen useat farmakokineettiset parametrit voivat merkittävästi muuttua, jos potilaalla on munuaissairaus tai virtsan pH:een vaikuttavia tekijöitä, ja ne riippuvat potilaan munuaisverenkierrosta. Tämän lääkevalmisteen toksisten reaktioiden riski saattaa siksi olla suurempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Allergiset reaktiot

Allergiatyypisiä reaktioita saattaa harvoin esiintyä paikallispuudutteen tai muiden lääkevalmisteen aineosien aiheuttaman yliherkkyyden vuoksi. Näiden reaktioiden ominaisuuksia ja merkkejä ovat nokkosihottuma, kutina, eryteema, angioneuroottinen edeema (mukaan lukien nieluturvotus), takykardia, aivastelu, pahoinvointi, oksentelu, huimaus, pyörtyminen, liiallinen hikoilu, kuumeen nousu ja mahdollisesti anafylaktoidin tyyppiset oireet (mukaan lukien vaikea hypertensio). Ristikkäisherkkyyttä on ilmoitettu esiintyneen amidityyppisten paikallispuudutteen ryhmän lääkkeillä. Allergiset oireet on hoidettava oireenmukaisesti.

Kondrolyysi

Paikallispuudutteen, mukaan lukien EXPAREL liposomal -valmisteen, nivelensisäiset infuusiot artroskooppisten ja muiden kirurgisten toimenpiteiden jälkeen ovat vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3). Markkinoilletulon jälkeisiä ilmoituksia on saatu kondrolyysistä tällaisia infuusioita saaneilla potilailla.

Methemoglobinemia

Methemoglobinemian tapauksia on ilmoitettu liittyneen paikallispuudutteen käyttöön. Vaikka kaikilla potilailla on methemoglobinemian riski, alle 6 kuukauden ikäiset vauvat ja potilaat, joilla on glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasin puutostauti, synnynnäinen tai idiopaattinen methemoglobinemia, sydämen tai keuhkojen heikentynyt toiminta tai samanaikainen altistuminen oksidisoiville aineille tai niiden metaboliiteille (ks. kohta 4.5), ovat herkempiä saamaan sairauden kliinisiä ilmentymiä. Methemoglobinemian oireiden ja merkkien tiivistä tarkkailua suositellaan, jos paikallispuudutteen käyttö näille potilaille on välttämätöntä.

Methemoglobinemian merkkejä ja oireita saattaa esiintyä välittömästi tai ne saattavat olla viivästyneitä muutaman tunnin verran altistumisesta ja niiden piirteitä ovat sinertynyt iho ja veren poikkeava värjäytyminen. Methemoglobiinipitoisuuden suureneminen saattaa jatkua, minkä vuoksi tarvitaan välitöntä hoitoa vakavammilta keskushermostoon ja kardiovaskulaariseen järjestelmään kohdistuvilta haittavaikutuksilta välttymiseksi; niihin kuuluvat kouristukset, kooma, rytmihäiriöt ja kuolema. Bupivakaiinin ja kaikkien muiden oksidisoivien lääkevalmisteiden anto on lopetettava. Potilaan oireiden vaikeusasteen mukaisesta tukihoitosta saattaa olla hyötyä (so. happihoito, nestehoito). Vaikeampiasteiset oireet saattavat edellyttää hoitoa metyleenisinisellä, verenvaihtoa tai hyperbaarista happihoitoa.

Erityisesti EXPAREL liposomal -valmistetta koskevat varoitukset ja varotoimenpiteet

Bupivakaiinin eri lääke muodot eivät ole bioekvivalenteja, vaikka annostuksen milligrammamäärä on sama. Siksi ei ole mahdollista konvertoida annostusta mistään muusta bupivakaiinin lääke muodosta EXPAREL liposomal -valmisteseen ja päinvastoin. Hoitoa ei pidä korvata millään muilla bupivakaiinia sisältävillä valmisteilla.

EXPAREL liposomal -valmisteen ja bupivakaiinihydrokloridin samanaikaisessa annossa kehoitetaan varovaisuuteen, erityisesti annettaessa alueille, joiden verisuonitus on hyvin runsasta, jolloin laajempi systeeminen imeytyminen on odotettavissa. EXPAREL-valmisteen sekoittamista muiden paikallispuudutteen kanssa ei ole tutkittu lapsilla eikä sitä suositella.

Muiden bupivakaiinin lääkemuotojen käyttöä EXPAREL liposomal -valmisteen käytön jälkeen ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. Kliinisen tilanteen mukaan voidaan kuitenkin antaa bupivakaiinihydrokloridia ottaen huomioon asianmukaiset farmakokineettiset profiilit ja kunkin potilaan yksilölliset ominaisuudet. Kuten kaikkien paikallispuudutteen suhteen, lääkärin on arvioitava paikallispuudutteen systeemisen toksisuuden riski, joka perustuu kokonaisannokseen antoaikana.

EXPAREL liposomal -valmistettä ei ole arvioitu seuraaviin käyttötarkoituksiin, ja sen vuoksi sitä ei suositella tämän tyyppiseen kivunlievitykseen tai antoreitteihin:

- epiduraalinen
- intratekaalinen

EXPAREL liposomal -valmisteen käyttö ei ole suositeltavaa femoralishermon johtopuudutukseen, jos varhainen liikuntakyvyn palautuminen ja liikkuminen on osa potilaan kuntoutusohjelman tavoitteista (ks. kohta 4.7). EXPAREL liposomal -valmisteen käyttöön saattaa liittyä tuntoaistin ja/tai motorisen liikuntakyvyn menetys. Se on kuitenkin ohimenevää, ja menetyksen vaikeusaste ja kesto riippuvat injektio paikasta ja annetusta annostuksesta. Kuten kliinisissä tutkimuksissa on todettu, ohimenevät tuntoaistin ja/tai motorisen liikuntakyvyn menetykset saattavat kestää jopa 5 vuorokautta.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 21 mg natriumia per 10 ml:n injektio-pullo, joka vastaa 1,1 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäisannosta aikuisille, ja 42 mg natriumia per 20 ml:n injektio-pullo, joka vastaa 2,1 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäisannosta aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

EXPAREL liposomal -valmisteen käyttö muiden paikallispuudutteen kanssa

On otettava huomioon kokonaisaltistuminen bupivakaiinille, kun annetaan muita paikallispuudutteita EXPAREL liposomal -valmisteen annon jälkeisten 96 tunnin kuluessa.

EXPAREL liposomal -valmistettä on käytettävä varoen potilaille, jotka saavat muita paikallispuudutteita tai vaikuttavia aineita, jotka ovat rakenteeltaan amidityyppisten paikallispuudutteen kaltaisia, esimerkiksi tiettyjä rytmihäiriölääkkeitä kuten lidokaiinia ja meksiletiinia, sillä systeemiset toksiset vaikutukset ovat additiivisia.

Muut bupivakaiinivalmisteet

Vaikutus EXPAREL liposomal -valmisteen farmakokineetisiin ja/tai fysiokemiallisiin ominaisuuksiin yhdessä bupivakaiinihydrokloridin kanssa annettuna on pitoisuudesta riippuvainen.

Bupivakaiinihydrokloridia voidaan siksi antaa samanaikaisesti samassa ruiskussa edellyttäen, että bupivakaiinihydrokloridiliuoksen ja EXPAREL liposomal -valmisteen milligramma-annoksen suhde ei ole suurempi kuin 1:2. Kun bupivakaiinihydrokloridia ja EXPAREL liposomal -valmistettä annetaan samanaikaisesti, niiden kokonaismäärä ei saa olla suurempi kuin bupivakaiinihydrokloridin 400 mg:n ekvivalentit aikuisilla (ks. kohdat 4.4 ja 6.6).

Muut paikallispuudutteet kuin bupivakaiini

EXPAREL liposomal -valmiste voidaan sekoittaa ainoastaan bupivakaiiniin, koska sekoittaminen lidokaiiniin, ropivakaiiniin tai mepivakaiiniin kanssa aiheuttaa bupivakaiinin välittömän vapautuksen lääkkeenantojärjestelmän multivesikulaarisista liposomeista. Kun EXPAREL liposomal -valmiste

sekoitetaan lidokaiiniin, lidokaiini sitoutuu liposomeihin syrjäyttäen ja vapauttaen bupivakaiinin välittömästi. Tämä syrjäytys voidaan estää varmistamalla, että EXPAREL liposomal -valmiste annetaan vähintään 20 minuutin kuluttua lidokaiinin annosta. Ei ole tietoja, jotka tukisivat muiden paikallispuudutteiden käyttöä ennen IEXPAREL liposomal -valmisteen antoa.

Oksidoituvat lääkevalmisteet

Paikallispuudutteita saavilla potilailla saattaa olla methemoglobinemian kehittymisen riski, kun he saavat seuraavia oksidoituvia lääkevalmisteita samanaikaisesti:

- Nitraatit/Nitriitti - nitroglyseriini, nitroprussidi, typpioksidi, typpioksiduuli
- Paikallispuudutteet - bentsokaiini, lidokaiini, bupivakaiini, mepivakaiini, tetrakaiini, prilokaiini, prokaiini, artikaiini, ropivakaiini
- Syöpälääkkeet - syklofosfamidi, flutamidi, rasburikaasi, isofamidi, hydroksiurea
- Antibiootit - dapsoni, sulfonamidit, nitrofurantoiini, para-aminosalisylihappo
- Malarialääkkeet - klorokiini, primakiini
- Antikonvulsantit - fenytoiini, natriumvalproaatti, fenobarbitaali
- Muut lääkevalmisteet - asetaminofeeni, metoklopramidi, sulfalääkkeet (esim. sulfasalatsiini), kiniini

Muut lääkevalmisteet

Paikallisantiseptin, kuten povidonijodin, käytön yhteydessä hoidettavan alueen on annettava kuivua ennen EXPAREL liposomal -valmisteen antoa alueelle. EXPAREL liposomal -valmiste ei saa joutua kosketuksiin antiseptisten aineiden kuten povidonijodiliuoksen kanssa (ks. myös kohta 6.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja bupivakaiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3 EXPAREL liposomal -valmisteen käyttöä ei suositella sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä).

Imetys

Ihmisen rintamaito sisältää pieniä määriä bupivakaiinia ja sen metaboliittia, pipekoloksilidiinia. Ei ole saatavissa tietoja lääkkeen vaikutuksista imetetävään vauvaan tai maidon tuottoon. Vakavien haittavaikutusten mahdollisuuden vuoksi on päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko/kartetaanko EXPAREL liposomal -hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapsella ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Kliinisiä tietoja ei ole saatavissa EXPAREL liposomal -valmisteen vaikutuksista hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Bupivakaiinilla voi olla suuri vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita on informoitava etukäteen siitä, että bupivakaiinin liposomaalinen dispersio voi aiheuttaa ohimenevää tunneistin tai motorisen liiketoiminnan menetystä. EXPAREL liposomal -valmisteen käyttöön liittyvä tunneistin ja/tai motorisen toiminnan mahdollinen menettäminen on ohimenevää ja niiden voimakkuus ja kestoaika määräytyvät injektioaikan, antoreitin (so. aluepuudutus tai johtopuudutus) ja annetun annostuksen mukaan ja saattavat kestää jopa 5 vuorokautta, kuten kliinisissä tutkimuksissa on todettu.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa EXPAREL liposomal -valmisteseen liittyneitä yleisimpiä haittavaikutuksia ($\geq 5\%$) olivat dysgeusia (6,0 %) ja suun hypestesia (6,5 %).

EXPAREL liposomal -valmisteseen liittyneitä oleellisia vakavia haittavaikutuksia olivat systeemiset toksiset reaktiot. Systeemiset toksiset reaktiot ilmenevät tavallisesti pian bupivakaiinin annon jälkeen, mutta reaktiot saattavat viivästyä joissakin tapauksissa. EXPAREL liposomal -valmisteen aiheuttama keskushermostoon kohdistuva vaikea toksisuus saattaa johtaa kouristuksiin ($< 0,001\%$ markkinoilletulon jälkeisten tietojen mukaan). EXPAREL liposomal -valmisteen aiheuttama vaikea sydäntoksisuus saattaa johtaa vakavaan rytmihäiriöön (0,7 %:lla potilaista kliinisissä tutkimuksissa), vakavaan hypotensioon (0,7 %:lla kliinisissä tutkimuksissa) ja/tai sydänpysähdykseen ($< 0,001\%$:lla markkinoilletulon jälkeisten tietojen mukaan).

Aikuisilla esiintyneiden haittavaikutusten luettelo

EXPAREL liposomal -valmisteseen liittyvät haittavaikutukset, joita on esiintynyt kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa aikuisilla, on esitetty taulukossa 1 MedDRA:n elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Aikuisilla esiintyneiden haittavaikutusten taulukko

Elinjärjestelmäluokka	Esiintyvyys	Haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Yliherkkyys
Psyykkiset häiriöt	Harvinainen	Sekavuus, ahdistuneisuus
Hermosto	Yleinen	Dysgeusia
	Melko harvinainen	Motorinen toimintahäiriö, tuntoaistin menetys, huimaus, uneliaisuus, hypestesia, polttava tunne, päänsärky
	Harvinainen	Pyörtäminen, yhden raajan täydellinen halvaus, pyörtymistä enteilevät oireet, letargia
	Tuntematon	Kouristukset, halvaus
Silmät	Harvinainen	Heikentynyt näkö, näön hämärtyminen
Kuulo ja tasapainoelin	Harvinainen	Diplakusia
Sydän	Melko harvinainen	Bradykardia, takykardia
	Harvinainen	Eteisvärinä, takyarytmia, sinustakykardia
	Tuntematon	Sydämenpysähdys
Verisuonisto	Melko harvinainen	Hypotensio
	Harvinainen	Hypertensio, punastuminen
Hengityselimistö, rintakehä ja välikarsina	Harvinainen	Apnea, hypoksia, atelektaasi, dyspnea, suunielun kipu
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Oksentelu, ummetus, suun hypestesia, pahoinvointi
	Harvinainen	Veriuloste, nielemishäiriö, vatsan pingottuminen, vatsavaivat, ylävatsakipu, ripuli, liiallinen syljen erittyminen, suun kuivuminen, dyspepsia, suun kutina, suun parestesia
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinainen	Urtikaria, yleistynyt kutina, kutina, ihoärsytys
	Harvinainen	Lääkeaineihottuma, hyperhidroosi, eryteema, ihottuma, kynsien värjäytyminen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Liikuntakyvyn väheneminen, lihasheikkous, lihaskouristukset, lihasten nykiminen, nivelkipu

Elinjärjestelmäluokka	Esiintyvyys	Haittavaikutukset
	Harvinainen	Nivelturvotus, nivuskipu, niveljäykkyys, muskuloskeletaalin rintakipu, raajakipu
Munuaiset ja virtsatie	Tuntematon	Virtsaumpi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinainen	Kuume
	Harvinainen	Perifeerinen turvotus, muu kuin sydäimestä johtuva rintakipu, vilunväristykset, kuumotuksen tunne, injektioaikan kipu, kipu
	Tuntematon	Tehottomuus
Tutkimukset	Melko harvinainen	Kohonneet veren kreatiniiniarvot, kohonneet alaniiniaminotransferaasin arvot, kohonneet aspartaattiaminotransferaasin arvot
	Harvinainen	ST-välin nousu EKG:ssa, kohonneet maksaentsyymiarvot, suurentunut valkosolujen määrä
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Melko harvinainen	Ruhjevamma, postoperatiivinen edeema, kaatuminen
	Harvinainen	Lihavaurio, serooma, leikkausviillon komplikaatio, leikkauspaikan eryteema, toimenpiteeseen liittyvä kipu
	Tuntematon	Paikallisuudutteen systeeminen toksisuus

Pediatriassa potilailla esiintyneiden haittavaikutusten luettelo

EXPAREL liposomal -valmisteseen liittyvät haittavaikutukset, joita on esiintynyt kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa pediatriassa potilailla, on esitetty taulukossa 2 MedDRA:n elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Lapsilla esiintyneiden haittavaikutusten taulukko

Elinjärjestelmäluokka	Esiintyvyys	Haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Anemia
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Yliherkkyys
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Ahdistuneisuus
Hermosto	Yleinen	Hypestesia, parestesia, polttava tunne, heitehuimaus, dysgeusia ja pyörtyminen
	Tuntematon	Uneliaisuus
Silmät	Yleinen	Heikentynyt näkö, näön hämärtyminen
Kuulo ja tasapainoelin	Yleinen	Huonokuuloisuus
Sydän	Hyvin yleinen	Takykardia
	Yleinen	Bradykardia
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Hypotensio
	Yleinen	Hypertensio
Hengityselimistö, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Dyspnea, takypnea
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Oksentelu, ummetus, pahoinvointi
	Yleinen	Vatsakipu, ripuli, suun hypestesia, dyspepsia
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Kutina
	Yleinen	Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Lihasten nykiminen
	Yleinen	Muskuloskeletaalin rintakipu, raajakipu, lihasheikkous, lihaskouristukset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Rintakipu, kuume

Elinjärjestelmäluokka	Esiintyvyys	Haittavaikutukset
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Yleinen	Viivästynyt toipuminen anestesiasta, serooma, kaatuminen
	Tuntematon	Paikallispuudutteen systeeminen toksisuus

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Taudinkuva

Harvoja ilmoituksia on saatu EXPAREL liposomal -valmisteen yliannostuksesta yksin tai yhdessä muun paikallispuudutteen kanssa. Systeemisiä toksisia reaktioita, jotka kohdistuvat pääasiassa keskushermostoon ja kardiovaskulaariseen järjestelmään, saattaa esiintyä, kun paikallispuudutteiden pitoisuus veressä on suuri. Noin 30 %:iin yliannostusilmoituksista liittyi haittavaikutuksia.

Yliannostuksen merkkejä ja oireita saattavat olla keskushermosto-oireet (perioraalinen parestesia, heitehuimaus, dysartria, sekavuus, henkinen hämmennys, aisti- ja näköhäiriöt sekä lopulta kouristukset) ja kardiovaskulaariset vaikutukset (jotka vaihtelevat hypertensiosta ja takykardiasta sydänlihaksen lamaanomaiseen, hypotensioon, bradykardiaan ja sydänpysähdykseen).

Paikallispuudutteen yliannostuksen hoito

Paikallispuudutteen yliannostuksen ensimmäisten merkkien ilmentyessä potilaalle on annettava happea.

Kouristusten, hypoventilaation ja apnean hoidon ensimmäinen vaihe koostuu kiireellisistä toimenpiteistä avoimen hengitystien ylläpitämiseksi, hapella avustetusta tai kontrolloidusta ventilaatiosta ja jakelujärjestelmästä, jonka kautta voidaan aikaansaada välitön positiivinen hengitystiepain maskin avulla. Välittömästi näiden hengitystiehoitojen jälkeen on varmistuttava riittävästä verenkierron pitämällä mielessä se, että kouristusten hoidossa käytettävät lääkevalmisteet lamaavat toisinaan verenkierron laskimoon annettaessa. Mikäli kouristukset jatkuvat riittävästä hengitystietuesta huolimatta, ja jos verenkierron tila sallii, niin voidaan antaa ultra-lyhytvaikutteinen barbituraatti vähän kerrallaan lisättävinä annoksina (esim. tiopentaali tai tiamylaali) tai voidaan antaa bentsodiatsepiini (esim. diatsepaami) laskimoon. Verenkiertolamaa tukeva hoito saattaa edellyttää nesteiden antoa laskimoon, ja mahdollisuuksien mukaan voidaan antaa vasopressori kliinisen tilanteen mukaan (esim. efedriini sydänlihaksen supistumisvoimakkuuden parantamiseksi).

Ilman välitöntä hoitoa kouristusten ja kardiovaskulaarisen laman seurauksia voivat olla hypoksia, asidoosi, bradykardia, dysrytmia ja sydänpysähdys. Sydänpysähdysten tapauksessa on aloitettava tavanomaiset kardiopulmonaaliset elvytystoimenpiteet.

Tilanne saattaa edellyttää endotrakeaalista intubaatiota käyttämällä lääkevalmisteita sen jälkeen, kun hapen antaminen on aloitettu maskin avulla, jos avoimen hengitystien ylläpito osoittautuu vaikeaksi tai jos pitkäaikainen ventilaatiotuki (avustettu tai kontrolloitu) on tarpeen.

Lipidiemulsiota on käytetty joissakin yliannostustapauksissa markkinoilletulon jälkeisessä hoitoympäristössä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Paikallisuudutteet, amidit, ATC-koodi: N01BB01

Vaikutusmekanismi

Bupivakaiini on kemiallisesti ja farmakologisesti sukua amidityyppisille paikallisuudutteille. Se on mepivakaiinin homologi ja on kemiallisesti sukua lidokaiinille.

Paikallisuudutteet salpaavat hermoimpulssien muodostumisen ja johtumisen todennäköisesti nostamalla hermon sähköisen eksitaation kynnystä, hidastamalla hermoimpulssin etenemistä ja vähentämällä toimintapotentiaalin nousun nopeutta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Paikallisuudutteiden systeeminen imeytyminen aiheuttaa kardiovaskulaariseen ja keskushermostojärjestelmään kohdistuvia vaikutuksia. Veripitoisuuksilla, jotka on saavutettu normaaleja terapeuttisia annoksia ja antoreittejä käyttämällä, muutokset sydänjohtumisessa, eksitabiliteetissa, refraktorisuudessa, kontraktiiliteetissa ja ääreisverenkierron vastuksessa ovat minimaalisia. Paikallisuudutteen toksisilla pitoisuuksilla veressä on kuitenkin lamaannuttava vaikutus sydänjohtumiseen ja eksitabiliteettiin, mikä saattaa aiheuttaa sydämen eteiskammiokatkoksen, kammiooperäisiä rytmihäiriöitä ja sydänpysähdyksen, jotka voivat johtaa kuolemaan. Paikallisuudutteen toksiset pitoisuudet veressä voivat myös heikentää sydänlihaksen kontraktiiliteettia ja aiheuttaa perifeeristen verisuonten liiallisen laajentumisen, mikä aiheuttaa sydämen minuuttitilavuuden ja valtimoverenpaineen pienenemisen.

Bupivakaiinin toksinen pitoisuus plasmassa voi vaihdella. Bupivakaiinitoksisuuden aiheuttamia varhaisia subjektiivisia keskushermosto-oireita on ilmoitettu pitoisuuksilla 2 000–4 000 ng/ml, mutta toksisuuden oireita on ilmoitettu niinkin alhaisilla pitoisuuksilla kuin 800 ng/ml.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tehon vahvistavat kliiniset tutkimukset

EXPAREL liposomal -valmisteen tehoa arvioitiin neljässä kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistui 703 potilasta, joilla oli keskivaikeasta vaikeaan vaihteleva akuutti kipu (kivun intensiteetti ≥ 4 laskettuna asteikolla 0–10). Akuuttia kipua arvioitiin 24 tunnin ajan vaivaisenluun korjausleikkauksen jälkeen, 48 tunnin ajan totaalisen hartian artroplastian/kiertäjäkalvosimen korjauksen jälkeen ja 72 tunnin ajan hemorroidektomian ja polven tekonivelleikkauksen jälkeen. Näistä 703 potilaasta 352:lle annettiin EXPAREL liposomal -hoitoa ja 351 sai lumelääkettä. Potilaat olivat sukupuoleltaan sopivia kirurgisen toimenpiteen tyypin suhteen (miehet/naiset suhteessa 329/374), keskimääräinen ikä oli 53,4 vuotta (vaihteluväli 18–88 vuotta [23,2 % (n = 163) oli iältään ≥ 65 vuotta tai vanhempia ja 6,3 % (n = 44) oli iältään ≥ 75 vuotta tai vanhempia (so. iäkkäät)], painoindeksi 27,9 kg/m² (vaihteluväli 18,7–43,9) ja rotu oli pääasiassa valkoinen (82,9 %). Ensisijainen päätetapahtuma kaikissa keskeisissä tutkimuksissa oli kivun intensiteetin pistemäärien aikakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC). Kaikissa tutkimuksissa oli saatavissa hätäkipulääkitys, joka oli yksilöity kirurgisen toimenpidetyypin ja tutkimuksen suorituksen aikaisten hoitokäytäntöjen mukaan.

Taulukko 3 Yhteenveto keskeisistä kipupäätetapahtumien tuloksista vaiheen 3 tutkimuksissa

Tutkimus / kirurginen toimenpide	EXPAREL liposomal - valmisteen annos (n) / verrokki (n)	Ensisijainen päätetapahtuma	Hoitoero (95 %:n luottamusväli)	p-arvo ^a
Yhteenveto keskeisistä kivun päätetapahtumien tuloksista paikallispuudutusmenetelmiä käsittelevissä tutkimuksissa				
Aluepuudutus / Hemorroidektomia	266 mg (94) / Lumelääke (93)	AUC NRS-R ₀₋₇₂	-61 (-90, -31)	<0,0001
Aluepuudutus / Vaivaisenluun korjaus	106 mg (97) / Lumelääke (96)	AUC NRS-R ₀₋₂₄	-22 (-35, -10)	0,0005
Yhteenveto keskeisistä kivun päätetapahtumien tuloksista alueellista kivunlievitystä koskevissa tutkimuksissa				
Femoralishermon puudutus / TKA ^b	266 mg (92) / Lumelääke (91)	AUC NRS-R ₀₋₇₂	-96,5 (-144, -49)	<0,0001
Hartiapunospuudutus, johtopuudutus/ TSA/RCR	133 mg (69) / Lumelääke (71)	AUC VAS ₀₋₄₈	-118 (-151, -84)	<0,0001

^a: vertailukelpoisuus (non-inferiority) p-arvo; b: TKA-tutkimus oli yhdistetty vaiheen 2 (Osa 1) ja vaiheen 3 (Osa 2) tutkimus; ainoastaan vaiheen 3 tulokset on esitetty tässä.

AUC: aikakäyrän alle jäävä pinta-ala; NRS-R: numeerinen arvoasteikko levossa; TKA: polven tekonivelleikkaus; VAS: visuaalinen analogia-asteikko; TSA: hartian artroplastia; RCR: kiertäjälukvosimen korjaus; (n): potilaiden lukumäärä.

Taulukko 4 Yhteenveto keskeisistä opioidipäätetapahtumien tuloksista vaiheen 3 tutkimuksissa

Puudutustyyppi / kirurginen toimenpide	EXPAREL liposomal - valmisteen annos / verrokki	Opioidi hätälääkityksenä	Opioideja käyttämättömät potilaat
Yhteenveto keskeisistä opioidiin liittyvien päätetapahtumien tuloksista paikallista kivunlievitystä koskevissa tutkimuksissa			
Aluepuudutus / Hemorroidektomia	266 mg / Lumelääke	Geometrinen LS-keskiarvo: 9,9 vs. 18,2 MME (45 %:n pienennys geometrisen LS-keskiarvon suhteessa 72 tuntiin saakka; p=0,0006)	Ilman opioideja 72 tuntiin saakka: (26/94 EXPAREL liposomal - valmisteryhmässä vs. (9/93) lumelääkeryhmässä (p=0,0007)
Paikallispuudutus / Vaivaisenluun korjaus	106 mg / Lumelääke	LS-keskiarvo 3,8 vs. 4,7 tablettia (19 %:n pienennys keskimääräisessä lukumäärässä Percocet-tabletteja (5 mg oksikodonia / 325 mg parasetamolia) 24 tuntiin saakka; p=0,0077)	Ilman opioideja 24 tuntiin saakka: (7/97) EXPAREL liposomal - valmisteryhmässä vs. (1/96) lumelääkeryhmässä (p=0,040)
Yhteenveto keskeisistä opioidiin liittyvien päätetapahtumien tuloksista alueellista kivunlievitystä koskevissa tutkimuksissa			
Femoralishermon johtopuudutus ^a / TKA, tekonivelleikkaus	266 mg / Lumelääke	Geometrinen LS-keskiarvo: 93,2 vs. 122,1 MME (26 %:n pienennys geometrisen LS-keskiarvon suhteessa 72 tuntiin saakka; p=0,0016)	Kukaan potilaista ei ollut ilman opioideja 72 tuntiin saakka kummassakaan ryhmässä

Puudutustyyppi / kirurginen toimenpide	EXPAREL liposomal -valmisteen annos / verrokki	Opioidi hätälääkityksenä	Opioideja käyttämättömät potilaat
Hartiapunoksen johtopuudutus / TSA/RCR	133 mg / Lumelääke	LS-keskiarvo: 25,0 vs. 109,7 MME (77 %:n pienennys geometrisen LS-keskiarvon suhteessa 48 tuntiin saakka; p<0,0001)	Ilman opioideja 48 tuntiin saakka: (9/96) EXPAREL liposomal -valmisteryhmässä vs. (1/71) lumelääkeryhmässä (p=0,008)

^a: TKA, polven tekoniivelleikkaustutkimus oli yhdistetty vaiheen 2 (Osa 1) ja vaiheen 3 (Osa 2) tutkimus.

TKA: polven tekoniivelleikkaus; TSA: totaalinen hartian artroplastia; RCR: kiertäjälavosimen korjaus; MME = Methods-of-Moments (tällä hetkellä käytettävä menetelmä); LS = pienimmän neliösumman menetelmä.

Niistä 1645 potilaasta, jotka osallistuivat EXPAREL liposomal -valmisteen aluepuudutuksen ja perifeerisen johtopuudutuksen klinisiin tutkimuksiin, 469 potilasta oli iältään 65 vuotta tai vanhempia ja 122 potilasta oli iältään 75 vuotta tai vanhempia.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset EXPAREL liposomal -valmisteen käytöstä postoperatiivisessa kivunlievityksessä kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

EXPAREL liposomal -valmisteen turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa käytettäessä valmistetta aluepuudutuksena vähintään 6-vuotiaille pediatrialle potilaille on tutkittu tutkimuksessa 319, joka oli vaiheen 3, avoin monikeskustutkimus EXPAREL-valmisteen arvioimiseksi annettuna infiltraatiopuudutuksena pediatrialle potilaille iältään 12 – <17 vuotta, joille tehtiin selkärankaleikkaus (Ryhmä 1, n = 61), ja pediatrialle potilaille iältään 6 – <12 vuotta, joille tehtiin selkärankaleikkaus tai sydänleikkaus (Ryhmä 2, n = 34). Ryhmän 1 potilaat satunnaistettiin 1:1 saamaan kerta-annos joko EXPAREL 4 mg/kg (maksimiannos 266 mg) tai bupivakaiinihydrokloridia 2 mg/kg (maksimiannos 175 mg). Kaikki Ryhmän 2 potilaat saivat kerta-annoksen EXPAREL 4 mg/kg (maksimiannos 266 mg). Tutkimuksen ensisijainen tavoite oli arvioida EXPAREL liposomal -valmisteen farmakokinetiikkaa vähintään 6-vuotiailla potilailla.

5.2 Farmakokinetiikka

EXPAREL liposomal on bupivakaiini kapseloituna multivesikulaariseen liposomaaliseen lääkejakelujärjestelmään. Sitä annettaessa bupivakaiini vapautuu hitaasti liposomeista pitkän ajanjakson ajan.

Imeytyminen

EXPAREL liposomal -valmisteen antaminen aikaansaa havaittavissa olevia bupivakaiinipitoisuuksia plasmassa 96 tunnin ajan paikallisinfiltraation jälkeen ja 120 tunnin ajan johtopuudutuksen jälkeen. Perifeerisiin johtopuudutuksiin liittyy yleensä pidempikestoinen systeemialtistus bupivakaiinille paikallisinfiltraatioon verrattuna. EXPAREL liposomal -valmisteen antoa seuraavat bupivakaiinin pitoisuudet plasmassa eivät korreloi paikallisen tehon kanssa. Bupivakaiinin imeytymisnopeus systeemiverenkiertoon riippuu lääkkeen kokonaisannoksesta, antoreitistä ja antoalueen verisuonituksesta.

EXPAREL liposomal -valmisteen farmakokineettisten parametrien yhteenveto tavanomaisia annoksia käytettäessä kuvataan alla olevissa taulukoissa: aluepuudutuksessa (taulukko 5) ja perifeerisessä johtopuudutuksessa käytettäessä aikuisille (taulukko 6).

Taulukko 5 Yhteenveto bupivakaiinin farmakokineettisistä parametreista EXPAREL liposomal -valmisteen kerta-annosten jälkeen aluepuudutuksessa aikuisille

Parametrit	Anto kirurgiselle toimenpidealueelle	
	Vaivaisenluun korjaus 106 mg (8 ml)	Hemorroidektomia 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} = plasman pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala ajasta 0 lähtien siihen asti, kunnes saavutetaan viimeinen määritettävissä oleva pitoisuus; AUC_{inf} = plasman pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala ajasta 0 lähtien ekstrapoloituna äärettömyyteen asti; C_{max} = suurin plasmapitoisuus; T_{max} = aika maksimipitoisuuden saavuttamiseen; t_{1/2} = näennäinen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika.

Taulukko 6 Yhteenveto bupivakaiinin farmakokineettisistä parametreista EXPAREL liposomal -valmisteen kerta-annosten jälkeen perifeerisessä johtopuudutuksessa aikuisille

Muuttujat	Perifeerinen johtopuudutus (leikkaus)			
	Femoralishermon johtopuudutus (polven tekonivelleikkaus)		Hartiapunoksen johtopuudutus (hartian artroplastia)	
	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)	11 426,28 (7855)	28 669,07 (13205)
AUC _(inf) (h•ng/ml)	18 452 (12,092)	34 491 (5,297)	12 654,57 (8031)	28 774,03 (13275)
t _{1/2} (h)	29,0 (24)	18,2 (6)	11 (4)	15 (6)

AUC_{0-t} = plasman pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala ajankohdasta 0 lähtien siihen asti, kunnes saavutetaan viimeinen määritettävissä oleva pitoisuus; AUC_{inf} = plasman pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala ajankohdasta 0 lähtien ekstrapoloituna äärettömyyteen asti; C_{max} = suurin plasmapitoisuus; T_{max} = aika maksimipitoisuuden saavuttamiseen; t_{1/2} = näennäinen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika.

Jakautuminen

EXPAREL liposomal -valmisteen sisältämä bupivakaiini vapautuu liposomaalisesta matriksista monimutkaisella mekanismilla, johon liittyy estävien lipidikalvojen uudelleen järjestäytyminen ja sitä seuraava lääkkeen pitkäkestoinen diffuusio. Sen jälkeen, kun bupivakaiini on vapautunut EXPAREL liposomal -valmisteesta ja imeytynyt systeemisesti, sen jakautumisen odotetaan olevan samanlainen minkä tahansa bupivakaiinihydrokloridiliuoksen kanssa.

Bupivakaiini jakautuu jossakin määrin kaikkiin kudoksiin. Suuria pitoisuuksia havaitaan elimissä, joiden perfuusio on runsas, kuten maksa, keuhkot, sydän ja aivot. Diffuusion nopeuteen ja laajuuteen vaikuttavat plasman proteiineihin sitoutumisen, ionisaation ja lipidiliukoisuuden asteet. Bupivakaiinin sitoutuminen proteiineihin on huomattava (95 %), se sitoutuu pääasiassa happamaan α1-glykoproteiiniin ja suurempina pitoisuuksina myös albumiiniin. Bupivakaiinin plasman proteiiniin sitoutuminen riippuu sen pitoisuudesta. Bupivakaiinin maksan ekstraktiosuhteen on kirjallisuudessa ilmoitettu olleen 0,37 laskimonsisäisen annon jälkeen. Bupivakaiinin jakautumistilavuuden vakaassa tilassa on ilmoitettu olevan 73 litraa.

Metabolia

Amidityypiset paikallisuudutteet kuten bupivakaiini metaboloituvat ensi sijassa maksassa glukuronihappoon konjugoitumalla. Bupivakaiinin metabolia on laajaa, mitä todistaa kanta-aineen minimaalinen määrä virtsassa. Pipekolylyksyliidiini (PPX) on bupivakaiinin pääasiallinen metaboliitti, ja noin 5 % bupivakaiinista konvertoituu PPX:ksi. Ensijaisen maksaentsyymien pipekolylyksyliidiiniin (PPX) muodostumisessa osoitettiin olevan CYP3A4 käyttämällä maksamikrosomeja, CYP2C19 ja CYP2D6 saattavat osallistua tähän vähemmässä määrin. Aromaattisen renkaan hydroksyloituminen on myös päämetaboliareitti, minkä tuloksena syntyy vähäisiä metaboliitteja. Liposomin lipidikomponenttien metaboliareittien oletetaan olevan samankaltainen kuin luontaisilla lipideillä.

Eliminaatio

Munuaiset ovat useimpien paikallisuudutteiden ja niiden metaboliittien pääasiallinen erityselin. Vain 6 % bupivakaiinista erittyy muuttumattomana virtsaan. Paikallisuudutteiden farmakokineettiset parametrit voivat muuttua huomattavasti munuaissairauden, virtsan pH:een vaikuttavien tekijöiden ja munuaisverenkierron muutosten vuoksi. Tähän tietoon pohjautuen kliinikoiden on noudatettava varovaisuutta antaessaan mitä tahansa paikallisuudutetta, EXPAREL liposomal -valmiste mukaan lukien, potilaille, joilla on munuaissairaus. EXPAREL liposomal -valmisteen klinisiin tutkimuksiin perustuvien populaatiofarmakokineettisten mallien mukaan näennäinen puhdistuma vaihteli leikkausviillon infiltraatiotutkimuksissa havaitusta 22,9 l/h:sta paikallisessa kivunlievityksessä todettuun 10,6 l/h:ssa, ja flip-flop-kinetiikan vuoksi se kuvaa imeytymisnopeutta.

Erityspotilaat

Pediatriset potilaat

Bupivakaiinin farmakokineettinen profiili EXPAREL-valmisteen kerta-annoksen jälkeen aluepuudutuksessa oli samankaltainen pediatrialla ja aikuisilla tutkimuspotilailla toisiaan vastaavissa kirurgisissa toimenpiteissä. Yhteenveto bupivakaiinin farmakokineettisistä parametreista, kun EXPAREL-valmistetta annetaan aluepuudutuksessa selkärangan tai sydämen ja rintakehän kirurgisissa toimenpiteissä vähintään 6-vuotiailla pediatrialla potilailla, on kuvattu taulukossa 7.

Taulukko 7 Yhteenveto bupivakaiinin farmakokineettisistä parametreista EXPAREL-valmisteseen ja bupivakaiinihydrokloridiin liittyen

Tutkimus nro.	Potilaat	Tutkimuslääke (annos)	Globaali C _{max} (ng/ml)	Globaali T _{max} (h)	AUC _(0-t) (ng*h/ml)	AUC _(0-inf) (ng*h/ml)
			Keskiarvo (keskihajonta)	Mediaani (min., maks.)	Keskiarvo (keskihajonta)	Keskiarvo (keskihajonta)
Selkärangan kirurgiset toimenpiteet						
319	Ryhmä 1: 12–<17 vuotta (N = 16)	EXPAREL 4 mg/kg	357 (121)	1,1 (0,3; 26,1)	9 043 (3 763)	14 246 (9 119)
	Ryhmä 1: 12–<17 vuotta (N = 15)	Bupivakaiini 2 mg/kg	564 (321)	0,9 (0,3; 2,5)	5 233 (2 538)	5 709 (3 282)
	Ryhmä 2: 6–<12 vuotta (N = 2)	EXPAREL 4 mg/kg	320 (165)	7,4 (2,4; 12,3)	10 250 (5 957)	11 570 (7 307)
Sydämen ja rintakehän kirurgiset toimenpiteet						
319	Ryhmä 2: 6–<12 vuotta (N = 21)	EXPAREL 4 mg/kg	447 (243)	22,7 (0,2; 54,5)	16 776 (7 936)	26 164 (28 038)

Iäkkäät

Johtopuudutus- ja leikkausviillon infiltraatiotutkimuksiin perustuvissa populaatiofarmakokineettisissä malleissa iäkkäillä potilailla havaittiin noin 29 prosenttia pienempi puhdistuma, millä ei katsottu olevan kliinistä merkitystä.

Maksan vajaatoiminta

Paikallisuudutteiden farmakokineettiset parametrit voivat huomattavasti muuttua maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. EXPAREL liposomal -valmisteen antoon liittyvässä tutkimuksessa lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla todettiin, ettei annosta näille potilaille tarvitse muuttaa. Bupivakaiinin kaltaisista amidityyppisistä paikallisuudutteista saatuihin kokemuksiin nojautuen kliinikkojen on kuitenkin otettava huomioon, että maksan vajaatoimintaa, erityisesti vaikeaa maksan vajaatoimintaa, sairastavat potilaat saattavat olla tavallista alttiimpia amidityyppisten paikallisuudutteiden mahdollisille toksisille vaikutuksille.

Munuaisten vajaatoiminta

EXPAREL liposomal -valmisteen johtopuudutuksiin liittyvien kliinisten tutkimusten populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä ei havaittu lievän tai keskivaikean munuaisten vajaatoiminnan aiheuttamia vaikutuksia. EXPAREL liposomal -valmistetta ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Populaatiofarmakokinetiikka

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä, sukupuolella, kehon painolla tai rodulla ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta EXPAREL liposomal -valmisteen farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pitkäaikaisia tutkimuksia koe-eläimillä bupivakaiinin karsinogeenisuuden arvioimiseksi ei ole tehty. Bupivakaiinin mutageenisuutta ei ole määritetty.

Bupivakaiini läpäisee istukan. Bupivakaiini aiheutti kehitykseen liittyvää toksisuutta, kun sitä annettiin ihon alle tiineille rotille ja kaneille kliinisesti merkitsevillä annoksilla. Alkio- ja sikiökuolemien lisääntymistä havaittiin kaneilla ja lisääntynyttä poikaskuolleisuutta rotilla. Bupivakaiinin vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole määritetty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dierukoyylifosfatidyylikoliini (DEPC)
Dipalmitoyylifosfatidyyglyseroli (DPPG)
Kolesteroli parenteraaliseen käyttöön
Trikapryliini
Natriumkloridi
Fosforihappo
Vesi injektioita varten

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

EXPAREL liposomal -valmistetta ei saa laimentaa vedellä tai muilla hypotonisilla aineilla, koska se aiheuttaa liposomaalisten hiukkasten hajoamista.

Paikallisesti käytettävien antiseptisten aineiden kuten povidonijodin ja EXPAREL liposomal -valmisteen välillä osoitettiin olevan vahva yhteisvaikutus, kun liuokset sekoitetaan keskenään. Tämä perustuu antiseptisten aineiden pinta-aktiiviseen ominaisuuteen, joka vaikuttaa lipideihin. Jos iholle paikallisesti käytettävien antiseptisten aineiden annetaan kuivua ennen EXPAREL liposomal -valmisteen paikallista antoa, yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa normaalissa kliinisessä työssä.

6.3 Kestoaika

Avaamattomat injektiopullot: 2 vuotta.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen

Injektiopulloista vedetyn ja polypropeeniruiskuihin siirretyn EXPAREL liposomal -valmisteen kemiallisen ja fysikaalisen stabiliteetin on osoitettu säilyvän 48 tunnin ajan, kun lääke säilytetään jääkaapissa (2 °C–8 °C) tai 6 tunnin ajan huoneenlämpötilassa (alle 25 °C). Valmiste on mikrobiologisista syistä käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytön aikainen säilytysaika ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ne saa olla pitempiä kuin 24 tuntia 2 °C–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmistetta ole avattu kontrolloitujen ja validoitujen asestisten olosuhteiden vallitessa.

Laimentamisen jälkeen

EXPAREL liposomal -valmisteen käytön aikaisen kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliuden sekoitettaessa bupivakaiinin muiden lääkeainojen kanssa on osoitettu säilyvän 24 tuntia huoneenlämpötilassa (alle 25 °C). Sekoitettaessa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksen tai Ringerin liuoksen kanssa käytön aikaisen kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliuden on osoitettu säilyvän 4 tuntia jääkaapissa (2 °C–8 °C) ja huoneenlämpötilassa (alle 25 °C). Ellei laimentamista sulje pois mikrobikontaminaation riskiä, valmiste on mikrobiologisista syistä käytettävä välittömästi. Jollei sitä käytetä välittömästi, käytön aikainen säilytysaika ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Avaamattomat injektiopullot: säilytettävä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä.

Avaamattomia injektiopulloja voidaan säilyttää myös huoneenlämpötilassa (alle 25 °C) enintään 30 vuorokauden ajan. Injektiopulloja ei pidä laittaa uudelleen jääkaappiin.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

10 ml:n tai 20 ml:n kertakäyttöiset, tyypin 1 lasista valmistetut injektiopullot, joissa on etyleenitetrafluoroetyleenillä päällystetyt harmaat butylyikumiset korkit ja alumiiniset/polypropeeniset irti napsautettavat repäisysulkimet.

Saatavissa 4 tai 10 injektiopullon pakkauksissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

EXPAREL liposomal -valmisteen injektiopullot on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön.

EXPAREL liposomal -valmisteen injektiopullot on tarkistettava visuaalisesti ennen antoa. Välittömästi ennen lääkkeen vetämistä injektiopullosta, pullo on varovasti käännettävä ylösalaisin moneen kertaan dispersiossa olevien hiukkasten uudelleen suspendoitumista varten.

EXPAREL liposomal -valmiste on annettava käyttämällä G25-kokoista tai suurempaa onttoa neulaa, jotta liposomaalisen bupivakaiinin hiukkasten rakenne säilyy.

EXPAREL liposomal -valmiste voidaan antaa käyttövalmiina dispersiona tai laimennettuna enintään 0,89 mg/ml:n pitoisuuteen (so. laimennustilavuus 1:14) käyttämällä 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta 9 mg/ml tai laktaattista Ringerin liuosta.

Infiltroidun tilavuuden mediaani selkärangan kirurgisissa toimenpiteissä tutkimuksessa 319 (31 cm x 2 puolta x 3 kerrosta / 1,5 ml infiltraattia 1 cm:n välein) oli 124 ml. Infiltroidun tilavuuden mediaani

sydämen kirurgisissa toimenpiteissä tutkimuksessa 319 (13 cm x 2 puolta x 3 kerrosta / 1,5 ml infiltraattia 1 cm:n välein) oli 52 ml.

Bupivakaiinihydrokloridi (välittömästi vapautuvat lääke muodot) voidaan antaa samanaikaisesti samassa ruiskussa edellyttäen, että bupivakaiinihydrokloridiliuoksen ja EXPAREL liposomal -valmisteen milligramma-annoksien suhde ei ole suurempi kuin 1:2. Kun bupivakaiinihydrokloridi ja EXPAREL liposomal -valmiste annetaan samanaikaisesti, niiden kokonaismäärä ei saa olla suurempi kuin bupivakaiinihydrokloridin 400 mg:n ekvivalentit aikuisilla. EXPAREL liposomal -valmisteen sisältämän bupivakaiinin määrä ilmaistaan bupivakaiinin vapaana emäksenä, joten bupivakaiinin kokonaismäärä laskettaessa samanaikaista antoa varten EXPAREL liposomal -valmisteen sisältämä bupivakaiinin määrä on konvertoitava bupivakaiinihydrokloridin vastaavaan määrään kertomalla EXPAREL liposomal -valmisteen annos kertoimella 1,128.

Jos valmistetaan EXPAREL liposomal sekoitus bupivakaiinin tai suolaliuoksen taikka molempien kanssa, ei ole väliä sillä, missä järjestyksessä aineosat yhdistetään.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. marraskuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml depotinjektioneste, dispersio
bupivakaiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 10 ml:n injektiopullo depotinjektionestettä, dispersiota, sisältää 133 mg bupivakaiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös seuraavia aineita: dipalmitoyylifosfatidyyliglyseroli (DPPG),
dierukoyylifosfatidylikoliini (DEPC), kolesteroli parenteraaliseen käyttöön, trikapryliini,
natriumkloridi, fosforihappo ja vesi injektioita varten.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Depotinjektioneste, dispersio
4 x 10 ml:n injektiopulloa
10 x 10 ml:n injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Injektiopullo kertakäyttöön.
Infiltraatioon / hermoja ympäröivään kudokseen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.

Lue selosteesta tiedot kestoajasta ensimmäisen avaamisen jälkeen ja lisätiedot säilytyksestä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1489/001 4 x 10 ml:n injektiopulloa
EU/1/20/1489/002 10 x 10 ml:n injektiopulloa

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml depotinjektioneste, dispersio
bupivakaiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 20 ml:n injektiopullo depotinjektionestettä, dispersiota, sisältää 266 mg bupivakaiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös seuraavia aineita: dipalmitoyylifosfatidyyliglyseroli (DPPG),
dierukoyylifosfatidyylkoliini (DEPC), kolesteroli parenteraaliseen käyttöön, trikapryliini,
natriumkloridi, fosforihappo ja vesi injektioita varten.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Depotinjektioneste, dispersio
4 x 20 ml:n injektiopulloa
10 x 20 ml:n injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Injektiopullo kertakäyttöön.
Infiltraatioon / hermoja ympäröivään kudokseen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.

Lue selosteesta tiedot kestoajasta ensimmäisen avaamisen jälkeen ja lisätiedot säilytyksestä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1489/003 4 x 20 ml:n injektiopulloa
EU/1/20/1489/004 10 x 20 ml:n injektiopulloa

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVAN VÄHINTÄÄN SEURAAVAT TIEDOT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml depotinjektioneste, dispersio
bupivakaiini
Infiltraatioon / hermoja ympäröivään kudokseen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖNÄ

113 mg/10 ml

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVAN VÄHINTÄÄN SEURAAVAT TIEDOT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml depotinjektioneste, dispersio
bupivakaiini
infiltraatioon / hermoja ympäröivään kudokseen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖNÄ

266 mg/20 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml depotinjektioneste, dispersio **EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml depotinjektioneste, dispersio** bupivakaiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä EXPAREL liposomal on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan EXPAREL liposomal -valmistetta
3. Miten EXPAREL liposomal -valmistetta annetaan sinulle
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. EXPAREL liposomal -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä EXPAREL liposomal on ja mihin sitä käytetään

EXPAREL liposomal on paikallispuudute, jonka sisältämä vaikuttava aine on bupivakaiini.

EXPAREL liposomal -valmistetta käytetään aikuispotilaille kivun lievitykseen määrättyssä kehon osassa kirurgisen toimenpiteen jälkeen (kuten polvi- tai hartianivelleikkaus).

EXPAREL liposomal -valmistetta käytetään myös aikuisille ja vähintään 6-vuotiaille lapsille kivun lievitykseen pienissä ja keskisuurissa leikkaushaavoissa kirurgisen toimenpiteen jälkeen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan EXPAREL liposomal -valmistetta

Sinulle **EI** saa antaa tätä lääkettä,

- jos olet allerginen bupivakaiinille (tai muille samankaltaisille paikallispuudutteille) tai mille tahansa muulle tämän lääkkeen sisältämälle aineosalle (lueteltu tämän pakkausselosteen kohdassa 6).
- jos olet raskaana ja tarvitset paikallispuudutteen, joka injisoidaan emättimen yläosaan, kohdunkaulan viereen. Bupivakaiini saattaa aiheuttaa vakavaa haittaa syntymättömälle vauvalle, jos sitä käytetään tähän tarkoitukseen.
- verisuoneen tai niveliin.

Varoitukset ja varotoimet

EXPAREL liposomal -valmistetta ei pidä käyttää laajoissa vatsaan, verisuoniin tai rintakehään liittyvissä kirurgisissa toimenpiteissä.

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan EXPAREL liposomal -valmistetta:

- jos sinulla on sydänvaiva
- jos sinulla on maksa- tai munuaisvaivoja.

EXPAREL liposomal -valmisteen käyttö saattaa aiheuttaa ohimenevän tuntoaistin tai liikuntakyvyn menetyksen. Saatat huomata eron kyvyssäsi tuntea tai liikkua normaalisti jopa 5 vuorokauden ajan sen jälkeen, kun sinulle on annettu tätä lääkettä.

Seuraavia sairaustiloja on toisinaan ilmoitettu muiden paikallispuudutteen käytön yhteydessä:

- Allergiset reaktiot

Allergisia reaktioita saattaa harvoin esiintyä minkä tahansa paikallispuudutteen saannin jälkeen. Tarkkailtavien allergisten reaktioiden merkkejä ovat: nokkosihottuma tai ihottuma, silmiä ympäröivän alueen, kasvojen, huulten, suun tai nielun turvotus, hengästyneisyys tai hengitysvaikeus, huimaus tai pyörtyminen taikka kuume. **Hakeudu kiireellisesti lääkärin hoitoon**, jos huomaat mitä tahansa näistä oireista sen jälkeen, kun sinulle on annettu EXPAREL liposomal -valmistetta, sillä joissakin harvoissa tapauksissa nämä reaktiot voivat olla hengenvaarallisia (ks. myös tämän pakkausselosteen kohta 4).

- Neurologiset sairaudet

Toisinaan voi myös esiintyä keskushermostotoksisuutta. Sen varhaisia merkkejä voivat olla: levottomuus, ahdistuneisuus, puhevaikeus, pyörtytyksen tunne, pahoinvointi tai oksentelu, suun ja huulten tunnottomuus ja pistely, metallin maku suussa, tinnitus (korvissa soiminen), huimaus, näön hämärtyminen, vapina tai nykiminen, keskushermostolama, raukeus. **Hakeudu kiireellisesti lääkärin hoitoon**, jos huomaat mitä tahansa näistä oireista sen jälkeen, kun sinulle on annettu EXPAREL liposomal -valmistetta. Vakavampia haittavaikutuksia liian paljon bupivakaiinia saatuasi ovat: kouristuskohtaukset, tajunnan menetys ja sydänkohtaus (ks. myös tämän pakkausselosteen kohta 4).

- Sydän- ja verisuonisairaudet

Sydän- ja verisuonisairauksia voi myös toisinaan esiintyä paikallispuudutteen käytön jälkeen. Tarkkailtavia merkkejä ovat: poikkeava/epäsäännöllinen sydämen syke, matala verenpaine, pyörtyminen, huimaus tai pyörtytyksen tunne, uupumus (väsymys), hengästyneisyys tai rintakipu. Toisinaan voi myös esiintyä sydänkohtaus. **Hakeudu kiireellisesti lääkärin hoitoon**, jos huomaat mitä tahansa näistä oireista sen jälkeen, kun sinulle on annettu EXPAREL liposomal -valmistetta (ks. myös tämän pakkausselosteen kohta 4).

- Methemoglobinemia

Methemoglobinemia on veren punasoluihin vaikuttava verihäiriö. Tämä tila voi ilmetä välittömästi tai muutaman tunnin kuluttua paikallispuudutteen käytön jälkeen. Tarkkailtavia merkkejä ja oireita ovat: kalpea tai harmaa/sininen iho, hengästyneisyys, pyörtytyksen tunne tai pyörtyminen, sekavuus, sydämen tykytykset tai rintakipu. **Hakeudu kiireellisesti lääkärin hoitoon**, jos huomaat mitä tahansa näistä oireista sen jälkeen, kun sinulle on annettu EXPAREL liposomal -valmistetta. Methemoglobinemia voi toisinaan aiheuttaa vakavampia oireita kuten epäsäännöllinen sydämen syke, kouristuskohtaukset, kooma ja jopa kuolema (ks. myös tämän pakkausselosteen kohta 4).

- Kondrolyysi (nivelruston hajoaminen)

Kondrolyysiä (nivelruston hajoamista luiden nivelissä) on havaittu paikallispuudutteen nivelensisäisen infuusion saaneilla potilailla. EXPAREL liposomal -valmistetta ei saa antaa nivelensisäisenä infuusiona.

Lapset ja nuoret

EXPAREL liposomal ei ole tarkoitettu käytettäväksi alle 6-vuotiaille lapsille lievittämään kipua pienissä tai keskisuurissa haavoissa leikkauksen jälkeen. Tätä lääkettä ei ole tutkittu tällä ikäryhmällä.

EXPAREL liposomal ei ole tarkoitettu käytettäväksi alle 18-vuotiaille lapsilla ja nuorilla lievittämään kipua tietyssä kohdassa kehoa leikkauksen jälkeen (kuten polvi- tai olkanivelen leikkaus). Tätä lääkettä ei ole tutkittu tällä ikäryhmällä.

Muut lääkevalmisteet ja EXPAREL liposomal

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut muita lääkkeitä.

Joidenkin lääkkeiden samanaikainen ottaminen voi olla haitallista. Kerro lääkärille erityisesti, jos otat mitä tahansa seuraavista:

- Nitraatit/Nitriitit – nitroglyseriini, nitroprussidi, typpioksidi, typpioksiduuli (ilokaasu)
- Paikallisuudutteet – bentsokaiini, lidokaiini, bupivakaiini, mepivakaiini, tetrakaiini, prilokaiini, prokaiini, artikaiini, ropivakaiini
- Rytmihäiriölääkkeet – lääkkeet, joita käytetään epäsäännöllisen sydämen sykkeen (rytmihäiriön) hoitoon, kuten lidokaiini ja meksiletiini
- Syöpälääkkeet – syklofosfamidi, flutamidi, rasburikaasi, isofamidi, hydroksiurea
- Antibiootit – dapsoni, sulfonamidit, nitrofurantoiini, para-aminosalisyylihappo
- Malarialääkkeet – klorokiini, primakiini, kiniini
- Antikonvulsantit (kouristuksia ehkäisevät lääkkeet) – fenytoiini, natriumvalproaatti, fenobarbitaali
- Muut lääkkeet – asetaminofeeni (parasetamoli), metoklopramidi (vatsavaivoihin ja pahoinvoinnin estoon), sulfasalatsiini (tulehdussairauksiin), povidonijodi (paikallisesti käytettävä antiseptinen aine).

Jos sinulla on kysyttävää mistä tahansa näistä lääkkeistä, käänny lääkärin puoleen.

Raskaus ja imetys

EXPAREL liposomal -valmistetta **EI** suositella raskaana oleville naisille eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä ehkäisyä. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista, kerro siitä lääkärille tai sairaanhoitajalle ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.

EXPAREL liposomal kulkeutuu rintamaitoon hyvin pieniä määriä ja se voisi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia vauvallesi. Kysy neuvoa lääkäriltä ennen kuin imetät vauvaasi. Lääkäri päättää pitäisikö sinun lopettaa vauvasi imettäminen vai pitäisikö sinun olla käyttämättä tätä lääkettä.

Ajaminen ja koneidenkäyttö

EXPAREL liposomal saattaa vaikuttaa tuntoaistiisi tai kykyysi liikkua normaalisti enintään 5 vuorokauden ajan sen jälkeen, kun sinulle on annettu tätä lääkettä. Sinun ei pidä ajaa tai käyttää työkaluja tai koneita, jos mitä tahansa näitä vaikutuksia ilmenee.

EXPAREL liposomal sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 21 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per 10 ml:n injektioipullo, ja 42 mg per 20 ml:n injektioipullo. Tämä vastaa 10 ml:n injektioipullossa 1,1 % ja 20 ml:n injektioipullossa 2,1 % suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuisille.

3. Miten EXPAREL liposomal annetaan

EXPAREL liposomal -valmisteen antaa sinulle lääkäri kirurgisen toimenpiteen aikana.

Sinulle annettavan suositeltavan annoksen suuruuden päättää lääkäri. Se riippuu tarvitsemastasi kivunlievityksestä ja kehon osasta, johon lääke injisoidaan. Se riippuu myös toimenpidealueen laajuudesta sekä fyysisestä kunnostasi.

EXPAREL liposomal annetaan sinulle injektiona. Lääkäri injisoi EXPAREL liposomal -valmisteen yhteen seuraavista paikoista:

- kirurginen toimenpidealue,
- lähelle hermoja, jotka kulkevat suoritettun kirurgisen toimenpiteen alueella.

Jos sinulle annetaan enemmän EXPAREL liposomal -valmistettä kuin pitäisi

EXPAREL liposomal -valmisteen antaa sinulle pätevä lääkäri, joka tarkistaa verenpaineen, sydämen sykkeen, hengitystiheyden ja tajunnantilan sekä seuraa ilmaantuvia mahdollisia merkkejä siitä, että olet saanut liian paljon bupivakaiinia EXPAREL liposomal -valmisteen annon jälkeen.

Hakeudu kiireellisesti lääkärin hoitoon, jos huomaat mitä tahansa alla mainituista haittavaikutuksista EXPAREL liposomal -valmisteen annon jälkeen (ks. myös tämän pakkausselosteen kohta 4). Nämä ovat merkkejä siitä, että sinulle on annettu liian paljon bupivakaiinia.

- kouristuskohtaukset
- tajunnan menetys levottomuuden tai ahdistuneisuuden tunne
- puhevaikeus
- huimauksen tai pyörrytyksen tunne
- pahoinvointi tai oksentelu
- suun ja huulien tunnottomuus ja pistely
- näön, kuulon tai makuaistin muutokset
- vapina tai nykiminen
- uupumus, sekavuus tai täyden valppauden puuttuminen
- verenpaineen nousu tai lasku
- sydämen sykkeen suureneminen tai pieneneminen

Jos unohdat EXPAREL liposomal -valmisteen annoksen

On epätodennäköistä, että annos jää väliin. EXPAREL liposomal -valmisteen antaa sinulle lääkäri ainoastaan kerran (kirurgisen toimenpiteen aikana).

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hakeudu kiireellisesti lääkärin hoitoon, jos sinulla ilmenee mitä tahansa seuraavista vakavista haittavaikutuksista, joita on ilmoitettu muiden paikallispuudutteen käytössä (ks. kohta 2):

- poikkeava/epäsäännöllinen sydämen syke, matala verenpaine, pyörtyminen, huimaus tai pyörrytys, uupumus, hengästyneisyys, rintakipu, sydämen pysähdys (sydän- ja verisuonireaktion oireita).

- levottomuus, ahdistuneisuus, puhevaikeudet, pyörrytys, pahoinvointi tai oksentelu, suun ja huulten tunnottomuus ja pistely, metallinen maku suussa, korvien soiminen, heitehuimaus, näön hämärtyminen, vapina tai nykimiset, keskushermostolama, uupumus, kouristukset (keskushermostoreaktion oireita).
- nokkosihottuma tai ihottuma, silmiä ympäröivän alueen, kasvojen, huulien, suun tai nielun turvotus, hengästyneisyys tai hengitysvaikeus, nopea sydämen syke, huonovointisuus, pahoinvointi, huimauksen tunne tai pyörtäminen taikka kuume (allergisen reaktion oireita).
- kalpea tai harmaa/sininen iho, hengästyneisyys, heikotuksen tunne tai pyörtäminen, sekavuus, sydämen tykytykset, rintakipu, rytmihäiriö, kouristukset tai kooma (methemoglobinemian oireita).

Muita häiritseviä vaikutuksia voivat olla:

Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä 10:stä):

- makuaistin vääristyminen
- ummetus
- pahoinvointi tai oksentelu
- tuntoaistin puuttuminen suun alueella

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä 100:sta):

- kuumotuksen tunne
- yleiset mustelmat tai kaatumiset
- verikokeiden poikkeavat tulokset
- nivelkipu
- vähentynyt liikuntakyky tai tahattomat/hallitsemattomat kehon liikkeet
- lihasten vaurio, kipu, spasmit, nykiminen tai heikkous
- polttava tunne
- päänsärky
- tuntoaistin menetys
- kutiseva iho tai ihoärsytys

Harvinaiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä 1 000:sta):

- vatsavaivat, vatsan turvotus tai ruoansulatusvaivat
- ripuli
- suun kuivuminen, nielemisen vaikeus tai siihen liittyvä kipu
- kutina suussa
- liiallinen syljeneritys suussa
- vilunväristykset
- kipu (vatsassa, haavan alueella, lihaksissa, nivusissa, käsissä tai jaloissa)
- nilkkojen, jalkojen, säärien tai nivelten turvotus
- niveljäykkyys
- poikkeava EKG (sydänsähkökäyrä)
- peräaukon verenvuoto, tavallisesti ulosteen mukana
- väsymyksen tunne
- osittainen halvaus
- hengitysvaikeudet
- viiltoaluetta ympäröivän ihon punoitus
- viiltoalueen komplikaatiot (esim. punoitus, turvotus, kipu)
- liiallinen hikoilu
- kynsien värjäytyminen

Tuntematon (esiintymistiheyttä ei voida arvioida koska saatavissa olea tieto on riittämätön):

- virtsanerityksen puute (kyvyttömyys tyhjentää virtsarakko täysin tai osittain)
- EXPAREL liposomal ei tehoa.

Jotkin yllä mainituista haittavaikutuksista saattavat ilmaantua muita useammin vähintään 6-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

Muita haittavaikutuksia vähintään 6-vuotiailla lapsilla ja nuorilla ovat

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä yli yhdellä 10:stä):

- anemia

Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä 10:stä):

- pistelevä tunne (kihelmöinti);
- kuulon menetys;
- nopea hengitys;
- viivästynyt toipuminen anestesiasta.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. EXPAREL liposomal -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkevalmistetta pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (EXP). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytettävä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäättyä.

EXPAREL liposomal voidaan säilyttää myös huoneenlämpötilassa (alle 25 °C) enintään 30 vuorokauden ajan sinetöidyissä avaamattomissa injektiopulloissa. Injektiopulloja ei pidä laittaa uudelleen jääkaappiin.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen

Injektiopulloista vedetyn ja polypropeeniruiskuihin siirretyn EXPAREL liposomal -valmisteen kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliuden on osoitettu säilyvän 48 tunnin ajan, kun lääke säilytetään jääkaapissa (2 °C–8 °C) tai 6 tunnin ajan huoneenlämpötilassa (alle 25 °C). Valmiste on mikrobiologisista syistä käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytön aikainen säilytysaika ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ne saa olla pitempiä kuin 24 tuntia 2 °C–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmistetta ole avattu kontrolloitujen ja validoitujen aseptisten olosuhteiden vallitessa.

Laimentamisen jälkeen

EXPAREL liposomal -valmisteen käytön aikaisen kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliuden sekoitettaessa bupivakaiinin muiden lääkeainemuotojen kanssa on osoitettu säilyvän 24 tuntia huoneenlämpötilassa (alle 25 °C). Sekoitettaessa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksen tai Ringerin liuoksen kanssa käytön aikaisen kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliuden on osoitettu säilyvän 4 tuntia

jääkaapissa (2 °C–8 °C) ja huoneenlämpötilassa (alle 25 °C). Ellei laimentamistapa sulje pois mikrobikontaminaation riskiä, valmiste on mikrobiologisista syistä käytettävä välittömästi. Jollei sitä käytetä välittömästi, käytön aikainen säilytysaika ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä EXPAREL liposomal sisältää

Vaikuttava aine on bupivakaiini. Yksi ml sisältää 13,3 mg liposomaalista bupivakaiinia depotinjektionesteessä, dispersiossa.

Yksi 10 ml:n injektiopullo depotinjektiota, dispersiota, sisältää 133 mg:aa bupivakaiinin vapaata emästä.

Yksi 20 ml:n injektiopullo depotinjektiota, dispersiota, sisältää 266 mg:aa bupivakaiinin vapaata emästä.

Muut aineet ovat dierukoyylifosfatidyylikoliini (DEPC), dipalmitoyylifosfatidyylyglyseroli (DPPG), kolesteroli parenteraaliseen käyttöön, trikapryliini, natriumkloridi, fosforihappo ja vesi injektiota varten.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

EXPAREL liposomal on valkoinen tai luonnonvalkoinen depotinjektioneste, dispersio.

Se on saatavissa 10 ml:n tai 20 ml:n kertakäyttöisissä lasisissa injektiopulloissa, joissa on etyleenitetrafluoroetyleenillä päällystetyt harmaat butylyikumiset korkit ja alumiiniset/polypropeeniset irti napsautettavat repäisysulkimet.

Yksi pakkaus sisältää 4 tai 10 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:
<https://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Tärkeätä: Tutustu valmisteyhteenvedoon ennen käyttöä.

Yksi EXPAREL liposomal -valmisteen injektiopullo on ainoastaan kertakäyttöä varten.

EXPAREL liposomal -valmisteen avaamattomat injektiopullot on säilytettävä jääkaapissa 2 °C–8 °C:ssa. EXPAREL liposomal -valmiste ei saa jäättyä.

EXPAREL liposomal -valmisteen sinetöidyt, avaamattomat injektiopullot voidaan myös säilyttää huoneenlämpötilassa (alle 25 °C) enintään 30 vuorokauden ajan. Injektiopulloja ei saa laittaa uudelleen jääkaappiin.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen

Injektiopulloista vedetyn ja polypropeeniruiskuihin siirretyn EXPAREL liposomal -valmisteen kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliteetin on osoitettu säilyvän 48 tunnin ajan, kun lääke säilytetään jääkaapissa (2 °C–8 °C) tai 6 tunnin ajan huoneenlämpötilassa (alle 25 °C). Valmiste on mikrobiologisista syistä käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytön aikainen säilytysaika ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ne saa olla pidempiä kuin 24 tuntia 2 °C–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmistetta ole avattu kontrolloitujen ja validoitujen aseptisten olosuhteiden vallitessa.

Laimentamisen jälkeen

EXPAREL liposomal -valmisteen käytön aikaisen kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliuden sekoitettaessa bupivakaiinin muiden lääkemuotojen kanssa on osoitettu säilyvän 24 tuntia huoneenlämpötilassa (alle 25 °C). Sekoitettaessa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksen tai Ringerin liuoksen kanssa käytön aikaisen kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliuden on osoitettu säilyvän 4 tuntia jääkaapissa (2 °C–8 °C) ja huoneenlämpötilassa (alle 25 °C). Ellei laimentamistapa sulje pois mikrobikontaminaation riskiä, valmiste on mikrobiologisista syistä käytettävä välittömästi. Jollei sitä käytetä välittömästi, käytön aikainen säilytysaika ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

EXPAREL liposomal -valmisteen injektiopullot on tarkistettava visuaalisesti ennen antoa. Välittömästi ennen lääkkeen vetämistä injektiopullosta, pullo on varovasti käännettävä ylösalaisin dispersiossa olevien hiukkasten uudelleen suspendoitumista varten. Injektiopullon kääntäminen ylösalaisin moneen kertaan saattaa olla välttämätöntä, jos pullon sisältö on asettunut.

EXPAREL liposomal on tarkoitettu annettavaksi ainoastaan kerta-annoksena. Suurin annos ei saa olla suurempi kuin 266 mg (20 ml). Suositeltu annos paikalliseen infiltraatioon määräytyy kirurgisen toimenpidealueen laajuudesta, alueen kattamiseen tarvittavasta määrästä ja yksilöllisistä potilaan ominaisuuksista, jotka saattavat vaikuttaa amidityyppisen paikallispuudutteen turvallisuuteen (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

EXPAREL liposomal voidaan antaa käyttövalmiina dispersiona tai laimennettuna enintään 0,89 mg/ml:n pitoisuuteen (so. laimennustilavuus 1:14) käyttämällä 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta 9 mg/ml tai laktaattista Ringerin liuosta. EXPAREL liposomal -valmistetta ei saa sekoittaa minkään muun lääkevalmisteen kanssa, eikä laimentaa vedellä tai muilla hypotonisilla aineilla, sillä se hajottaa liposomaaliset hiukkaset.

EXPAREL liposomal on liposomaalinen valmiste eikä sitä saa käyttää vaihdellen minkään muun bupivakaiinin lääkemuodon kanssa. Bupivakaiinihydrokloridi (välittömästi vapautuva muoto) ja EXPAREL liposomal voidaan antaa samanaikaisesti samassa ruiskussa edellyttäen, että bupivakaiiniliuoksen ja EXPAREL liposomal -valmisteen milligramma-annoksien suhde ei ole suurempi kuin 1:2. Kun bupivakaiinihydrokloridi ja EXPAREL liposomal annetaan samanaikaisesti,

niiden kokonaismäärä ei saa olla suurempi kuin bupivakaiinihydrokloridin 400 mg:n ekvivalentit aikuisilla. EXPAREL liposomal -valmisteen sisältämän bupivakaiinin määrä ilmaistaan bupivakaiinin vapaana emäksenä, joten bupivakaiinin kokonaisannosta laskettaessa samanaikaista antoa varten EXPAREL liposomal -valmisteen sisältämä bupivakaiinin määrä on konvertoitava bupivakaiinihydrokloridin vastaavaan määrään kertomalla EXPAREL liposomal -valmisteen annos kertoimella 1,128.

EXPAREL liposomal -valmisteen ja bupivakaiinihydrokloridin samanaikaisessa annossa kehoitetaan varovaisuuteen, erityisesti annettaessa alueille, joiden verisuonitus on hyvin runsasta, jolloin laajempi systeeminen imeytyminen on odotettavissa (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.4).

EXPAREL liposomal voidaan antaa lidokaiinin annon jälkeen, kun lidokaiinin annosta on kulunut vähintään 20 minuuttia.

Paikallisesti käytettävän antiseptisen aineen kuten povidonijodin yhteydessä hoidettavan alueen on annettava kuivua ennen EXPAREL -valmisteen antamista. EXPAREL liposomal -valmiste ei saa joutua kosketuksiin antiseptisten aineiden kuten povidonijodiliuoksen kanssa.

EXPAREL liposomal on injisoitava hitaasti (yleensä 1–2 ml/injektio) käyttämällä G25-kokoista tai suurempaa onttoa neulaa. Kirurginen toimenpidealue on aspiroitava tiheästi kliinisten mahdollisuuksien mukaan annon aikana veren tarkkailua varten ja tahattoman suonensisäisen injektion riskin minimoimiseksi.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.