

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml disperzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml disperzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 13,3 mg bupivakaina u multivezikularnoj liposomskoj disperziji.

Jedna bočica od 10 ml disperzije za injekciju s produljenim oslobađanjem sadrži 133 mg bupivakaina.

Jedna bočica od 20 ml disperzije za injekciju s produljenim oslobađanjem sadrži 266 mg bupivakaina.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

- Jedna bočica od 10 ml sadrži 21 mg natrija.
- Jedna bočica od 20 ml sadrži 42 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za injekciju s produljenim oslobađanjem.

Bijela do bjelkasta liposomska disperzija u vodi.

Disperzija za injekciju s produljenim oslobađanjem ima pH između 5,8 i 7,8 te je izotonična (260 – 330 mOsm/kg).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

EXPAREL liposomal je indiciran (vidjeti dio 5.1):

- u odraslih kao blok brahijalnog plexusa ili blok femoralnog živca u liječenju postoperativne boli.
- u odraslih i u djece u dobi od 6 ili više godina kao infiltracijski blok polja u liječenju somatske postoperativne boli kod malih do srednje velikih kirurških rana.

4.2 Doziranje i način primjene

EXPAREL liposomal se mora primijeniti u uvjetima gdje je dostupno prikladno educirano osoblje i prikladna oprema za reanimaciju radi promptnog liječenja bolesnika koji pokazuju znakove neurotoksičnosti ili kardiotoksičnosti.

Doziranje

Preporučena doza lijeka EXPAREL liposomal u odraslih i djece u dobi od 6 ili više godina temelji se na sljedećim čimbenicima:

- veličina kirurškog polja
- volumen potreban za pokrivanje područja
- individualni čimbenici u bolesnika

Ne smije se prekoračiti maksimalno doziranje od 266 mg (20 ml nerazrijeđenog lijeka).

Blok polja (infiltracija oko malih do srednje velikih kirurških rana)

- U bolesnika podvrgnutih bunionektomiji, primijenjeno je ukupno 106 mg (8 ml) lijeka EXPAREL liposomal, sa 7 ml infiltriranih u tkivo oko osteotomije i 1 ml infiltriranim u potkožno tkivo.
- U bolesnika podvrgnutih hemoroidektomiji, ukupno 266 mg (20 ml) lijeka EXPAREL liposomal razrijeđeno je sa 10 ml normalne fiziološke otopine, za postizanje ukupnog volumena od 30 ml, podijeljeno na šest alikvota od 5 ml, ubrizgano vizualizirajući analni sfinkter kao brojčanik sata i polako infiltrirajući jedan alikvot u svaki parni broj radi postizanja blokade polja.
- U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 ili više godina, EXPAREL liposomal trebao bi se primijeniti u dozi do 4 mg/kg (ne smije prekoračiti maksimalnih 266 mg). EXPAREL liposomal može se primijeniti „kakav jest“ ili proširen dodavanjem normalne (0,9%) fiziološke otopine kako bi se povećao volumen do konačne koncentracije od 0,89 mg/ml (tj. 1:14 razrjeđenje po volumenu). Ukupan volumen proširenja ovisit će o duljini incizije. Primjeri su navedeni u dijelu 6.6.

Periferni živčani blok (femoralni i brahijalnog pleksusa)

- U bolesnika podvrgnutih potpunoj artroplastici koljena, ukupno 266 mg (20 ml) lijeka EXPAREL liposomal primijenjeno je kao blok femoralnog živca.
- U bolesnika podvrgnutih potpunoj artroplastici ramena ili reparaciji rotatorne manšete, ukupno 133 mg (10 ml) lijeka EXPAREL liposomal razrijeđeno je sa 10 ml normalne fiziološke otopine, za postizanje ukupnog volumena od 20 ml, primijenjeno je kao blokada brahijalnog pleksusa.

Istodobna primjena s drugim lokalnim anestheticima

Toksični učinci lokalnih anestetika su aditivni i njihova istodobna primjena, uzimajući u obzir dozu lokalnog anestetika i produljeni farmakokinetički profil lijeka EXPAREL liposomal, trebaju se koristiti uz oprez koji podrazumijeva praćenje bolesnika zbog mogućih pojava neuroloških i kardiovaskularnih učinaka vezanih uz sistemsku toksičnost lokalnih anestetika. Pogledajte dio 4.5.

EXPAREL liposomal je liposomski pripravak i nije međusobno zamjenjiv s drugim formulacijama bupivakaina. Bupivakainklorid (formulacija s trenutnim otpuštanjem) i EXPAREL liposomal mogu se primijeniti istovremeno u istoj štrcaljki sve dok omjer miligramske doze otopine bupivakaina i lijeka EXPAREL liposomal ne prelazi 1:2. Ako se miješaju, ukupna količina korištenog bupivakaina (EXPAREL liposomal + bupivakain-HCl) ne smije prekoračiti 400 mg ekvivalenata bupivakaina-HCl u odraslih. Za dodatne informacije, vidjeti dio 4.4.

Posebne populacije

Stariji bolesnici (65 godina ili više)

Potreban je oprez pri odabiru doze lijeka EXPAREL liposomal u starijih bolesnika jer je poznato da se bupivakain znatno izlučuje putem bubrega, pa rizik od toksičnih reakcija na bupivakain može biti veći u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Nije potrebno prilagođavati dozu; međutim, ne može se isključiti veća osjetljivost nekih starijih pojedinaca (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Rizik od padova može se povećati kod starijih bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Poznato je da se bupivakain ili njegovi metaboliti znatno izlučuju putem bubrega, a rizik od toksičnih reakcija može biti veći u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Potrebno je razmotriti oštećenje funkcije bubrega prilikom odabira doze lijeka EXPAREL liposomal (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Bupivakain se metabolizira putem jetre. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh skor 5-6) ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh skor 7-9). Nema dovoljno podataka da bi se preporučila primjena lijeka EXPAREL u bolesnika s teškim (Child-Pugh skor ≥ 10) oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

EXPAREL liposomal može se primijeniti pedijatrijskim bolesnicima u dobi od 6 ili više godina u dozi od 4 mg/kg (ne smije prekoračiti maksimalnih 266 mg) za uporabu kao blok polja jednokratnom dozom u liječenju somatske postoperativne boli kod malih do srednje velikih kirurških rana.

Sigurnost i djelotvornost lijeka EXPAREL liposomal nisu još ustanovljene za primjenu kao blok polja u djece u dobi od 1 do manje od 6 godina, niti kao blok živca u djece u dobi od 1 do manje od 18 godina. Nema dostupnih podataka.

EXPAREL liposomal se ne smije koristiti u djece mlađe od 1 godine jer novorođenčad i dojenčad imaju smanjenu sposobnost metaboliziranja anestetika zbog nezrelog sustava jetre.

Način primjene

EXPAREL liposomal se smije primijeniti isključivo infiltracijom ili perineuralno.

EXPAREL liposomal je namijenjen samo za jednokratnu dozu.

EXPAREL liposomal je potrebno polako ubrizgavati (obično 1 do 2 ml po injekciji) uz čestu aspiraciju kada je klinički prikladna, radi provjere prisutnosti krvi i minimiziranja rizika od nehotične intravaskularne injekcije.

EXPAREL liposomal primjenjuje se iglom od 25 G ili većeg promjera radi održavanja strukturne cjelovitosti čestica liposomskog bupivakaina.

Za upute o pripremi lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Preosjetljivost na amidne lokalne anestetike.
- Opstetrična paracervikalna blok-anestezija zbog rizika od fetalne bradikardije ili smrti.
- Intravaskularna primjena.
- Intraartikularna primjena (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Djelotvornost i sigurnost nisu ustanovljene kod većih abdominalnih, vaskularnih i torakalnih kirurških zahvata.

Sistemska toksičnost lokalnih anestetika (engl. local anaesthetic systemic toxicity, LAST)

Budući da postoji potencijalni rizik od teških nuspojava opasnih po život povezanih s primjenom bupivakaina, svi lijekovi koji sadrže bupivakain moraju se primijeniti u uvjetima u kojima su dostupni prikladno educirano osoblje i prikladna oprema za promptno liječenje bolesnika koji pokazuju znakove neurotoksičnosti ili kardiotoksičnosti.

Nakon injekcije bupivakaina potrebno je pažljivo i stalno praćenje kardiovaskularnih i respiratornih (adekvatna ventilacija) vitalnih znakova i stanja svijesti bolesnika. Nemir, anksioznost, inkohherentan govor, ošamućenost, utrnulost i trnci usta i usana, metalni okus, tinitus, omaglica, zamagljen vid,

tremor, trzanje mišića, depresija ili omamljenost mogu biti rani upozoravajući znakovi toksičnih učinaka u središnjem živčanom sustavu.

Toksične koncentracije lokalnih anestetika u krvi deprimiraju srčanu provodljivost i ekscitabilnost, što može dovesti do atrioventrikularnog bloka, ventrikularne aritmije i srčanog zastoja, što može biti fatalno. Uz to, toksične koncentracije lokalnih anestetika u krvi smanjuju kontraktilnost miokarda i uzrokuju perifernu vazodilataciju, što dovodi do smanjenog minutnog volumena srca i arterijskog krvnog tlaka.

Akutni hitni slučajevi uslijed neurološke ili kardiovaskularne toksičnosti lokalnih anestetika uglavnom su povezani s visokim koncentracijama u plazmi tijekom terapijske primjene lokalnih anestetika ili zbog nenamjernog intravaskularnog ubrizgavanja otopine lokalnog anestetika (vidjeti dijelove 4.3 i 4.9).

Injekcija višestrukih doza bupivakaina i drugih lijekova koji sadrže amide može uzrokovati značajno povećanje koncentracija u plazmi sa svakom ponovljenom dozom zbog sporog nakupljanja djelatne tvari ili njezinih metabolita ili zbog spore metaboličke razgradnje. Podnošljivost povišenih koncentracija u krvi razlikuje se prema stanju bolesnika.

Potencijalni slučajevi LAST-a opaženi su nakon stavljanja lijeka u promet. Iako je kod većine zabilježeno vrijeme do pojave simptoma bilo unutar razdoblja kraćeg od 1 sata od primjene lijeka EXPAREL liposomal, kod malog je broja prijavljeno vrijeme do pojave simptoma duže od 24 sata. Nije utvrđena povezanost slučajeva potencijalnog LAST-a s kirurškim postupkom ili načinom primjene kod lijeka EXPAREL liposomal, ali ponovljena primjena lijeka EXPAREL liposomal, predoziranje, ili istodobna primjena s drugim lokalnim anestetima može povećati rizik od LAST-a (vidjeti dio 4.5).

Neurološki učinci

Reakcije središnjeg živčanog sustava karakteriziraju ekscitacija i/ili depresija. Može se javiti nemir, anksioznost, omaglica, tinitus, zamagljen vid ili tremor, što može prijeći u konvulzije. Međutim, ekscitacija može biti prolazna ili odsutna, s depresijom kao prvom manifestacijom nuspojave. To može biti ubrzo praćeno pospanošću koja prelazi u gubitak svijesti i respiratorni arrest. Ostali učinci na središnji živčani sustav mogu uključivati mučninu, povraćanje, zimicu i suženje zjenica. Incidencija konvulzija povezanih s primjenom lokalnih anestetika varira prema korištenom postupku i ukupnoj primijenjenoj dozi.

Neurološki učinci nakon blokade polja mogu uključivati perzistirajuću anesteziju, parestezije, slabost i paralizu, a kod svakog od njih može doći do sporog, nepotpunog ili izostanka oporavaka.

Oštećenje kardiovaskularne funkcije

Bupivakain se također treba oprezno primjenjivati u bolesnika s oštećenom kardiovaskularnom funkcijom jer mogu imati slabiju sposobnost kompenzacije funkcionalnih promjena povezanih s produljenjem atrioventrikularne provodljivosti koju izazivaju takvi lijekovi.

Oštećenje funkcije jetre

Bupivakain se metabolizira u jetri, pa ga treba oprezno koristiti u bolesnika s bolesti jetre. Bolesnici s teškom bolesti jetre izloženi su većem riziku od razvijanja toksičnih koncentracija u plazmi zbog svoje nesposobnosti normalnog metaboliziranja lokalnih anestetika. Potrebno je razmotriti pojačano praćenje bolesnika zbog moguće pojave sistemske toksičnosti lokalnog anestetika u ispitanika s umjerenom do teškom bolešću jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Samo 6% bupivakaina izlučuje se nepromijenjeno u urinu. Poznato je da se metaboliti bupivakaina znatno izlučuju putem bubrega. Na izlučivanje urina utječu perfuzija mokraćnog sustava i čimbenici koji utječu na pH urina. Zakiseljavanje urina ubrzava bubrežnu eliminaciju lokalnih anestetika. Prisutnost bubrežne bolesti, čimbenici koji utječu na pH urina i bubrežni protok krvi mogu značajno izmijeniti razne farmakokinetičke parametre lokalnih anestetika. Stoga rizik od toksičnih reakcija na ovaj lijek može biti veći u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Alergijske reakcije

Reakcije alergijskog tipa mogu se rijetko pojaviti kao rezultat preosjetljivosti na lokalni anestetik ili na druge sastojke formulacije. Te reakcije karakteriziraju znakovi poput urtikarije, svrbeža, eritema, angioneurotskog edema (uključujući laringalni edem), tahikardije, kihanja, mučnine, povraćanja, omaglice, sinkope, pretjeranog znojenja, povišene temperature i mogući simptomi nalik anafilaktoidnim (uključujući tešku hipotenziju). Zabilježena je križna osjetljivost među lijekovima koji spadaju u skupinu amidnih lokalnih anestetika. Alergijske simptome treba liječiti simptomatski.

Hondroliza

Kontroindicirane su intraartikularne infuzije lokalnih anestetika, uključujući EXPAREL liposomal, nakon artroskopskih i drugih kirurških zahvata (vidjeti dio 4.3). Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi hondrolize u bolesnika koji su primili takve infuzije.

Methemoglobinemija

Zabilježeni su slučajevi methemoglobinemije povezane s primjenom lokalnih anestetika. Iako su svi bolesnici pod rizikom od methemoglobinemije, dojenčad mlađa od 6 mjeseci i bolesnici s nedostatkom glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze, kongenitalnom ili idiopatskom methemoglobinemijom, srčanom ili plućnom ugroženošću, ili s istodobnom ekspozicijom oksidansima ili njihovim metabolitima (vidjeti dio 4.5) osjetljiviji su na razvoj kliničkih manifestacija stanja. Ako se u ovih bolesnika moraju primijeniti lokalni anestetici, preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika zbog moguće pojave simptoma i znakova methemoglobinemije.

Znakovi i simptomi methemoglobinemije mogu se pojaviti odmah ili s odgodom od nekoliko sati nakon ekspozicije, a karakteriziraju ih promjena boje kože u cijanotičnu i abnormalna boja krvi. Razine methemoglobina mogu i dalje rasti; stoga je potrebno hitno liječenje kako bi se spriječile ozbiljnije nuspojave središnjeg živčanog sustava i kardiovaskularnog sustava, uključujući napadaje, komu, aritmije i smrt. Potrebno je prekinuti primjenu bupivakaina kao i svih drugih oksidirajućih lijekova. Ovisno o težini simptoma, bolesnici mogu reagirati na potporne mjere (tj. terapiju kisikom, hidraciju). Teži simptomi mogu zahtijevati liječenje metilenskim modrilom, izmjenom krvi ili hiperbaričnim kisikom.

Upozorenja i mjere opreza specifične za EXPAREL liposomal

Različite formulacije bupivakaina nisu bioekvivalentne, čak i ako je doza u miligramima jednaka. Zbog toga, nije moguće napraviti konverziju doziranja s bilo koje druge formulacije bupivakaina na EXPAREL liposomal i obrnuto. EXPAREL liposomal nije izravno zamjenjiv s drugim lijekovima koji sadrže bupivakain.

Preporučuje se oprez kada se istodobno primjenjuju EXPAREL liposomal i bupivakain-HCl, naročito kod primjene u vrlo vaskulariziranim područjima, gdje se očekuje veća sistemska apsorpcija. Miješanje lijeka EXPAREL s drugim lokalnim anestheticima nije ispitano u djece te se ne preporučuje.

Upotreba lijeka EXPAREL liposomal nakon koje slijedi primjena drugih formulacija bupivakaina nije ispitivana u kliničkim ispitivanjima. Međutim, na temelju kliničke situacije, može se davati bupivakainklorid, uzimajući u obzir relevantne farmakokinetičke profile i individualno razmatrajući

svakog bolesnika. Kao i kod svih lokalnih anestetika, liječnici moraju procijeniti rizik od sistemske toksičnosti lokalnog anestetika na temelju ukupne doze s obzirom na vrijeme primjene.

EXPAREL liposomal nije ispitivan za primjene navedene u nastavku i, prema tome, ne preporučuje se za ove vrste analgezije ili puteve primjene:

- epiduralna
- intratekalna

EXPAREL liposomal se ne preporučuje za blokadu femoralnog živca ako je rana mobilizacija i ambulacija dio plana oporavka bolesnika (vidjeti dio 4.7). S primjenom lijeka EXPAREL liposomal može doći do osjetnog i/ili motoričkog ispada, međutim to je privremeno i stupanj ispada i trajanje razlikuje se ovisno o mjestu ubrizgavanja i primijenjenoj dozi. Kao što je zapaženo tijekom kliničkih ispitivanja, bilo koji privremeni osjetilni i/ili motorički ispad može trajati do 5 dana.

Pomoćne tvari sa poznatim učinkom

Natrij

Ovaj lijek sadrži 21 mg natrija po bočici od 10 ml i 42 mg natrija po bočici od 20 ml, što odgovara 1,1% odnosno 2,1% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Primjena lijeka EXPAREL liposomal s drugim lokalnim anestheticima

Kod dodavanja lokalnih anestetika primijenjenih unutar 96 sata nakon primjene lijeka EXPAREL liposomal mora se uzeti u obzir ukupno izlaganje bupivakainu.

EXPAREL liposomal mora se koristiti oprezno u bolesnika koji primaju druge lokalne anestetike ili djelatne tvari strukturno srodne amidnim lokalnim anestheticima, npr. određene antiaritmike, kao što su lidokain i meksiletin, jer su sistemski toksični učinci aditivni.

Drugi lijekovi koji sadrže bupivakain

Učinak na farmakokinetička i/ili fizičko-kemijska svojstva lijeka EXPAREL liposomal kada se istodobno primjenjuje s bupivakainom-HCl ovisi o koncentraciji. Stoga se bupivakain-HCl može davati istodobno u istoj štrcaljki sve dok omjer miligrama doze otopine bupivakaina-HCl i lijeka EXPAREL liposomal ne pređe 1:2. Ukupna količina bupivakaina-HCl i lijeka EXPAREL liposomal primijenjenih istovremeno ne smije prekoračiti 400 mg ekvivalenata bupivakaina-HCl u odraslih (vidjeti dijelove 4.4 i 6.6).

Nebupivakainski lokalni anestetici

EXPAREL liposomal se smije miješati samo s bupivakainom jer se pokazalo da miješanje s lidokainom, ropivakainom ili mepivakainom uzrokuje trenutno oslobađanje bupivakaina iz multivezikularnih liposoma sustava za isporuku lijeka. Kad se EXPAREL liposomal pomiješa s lidokainom, lidokain se veže na liposome, što dovodi do trenutnog istiskivanja i oslobađanja bupivakaina. To se istiskivanje može spriječiti tako što se osigura davanje lijeka EXPAREL liposomal najmanje 20 minuta nakon primjene lidokaina. Nema podataka koji bi podržavali primjenu drugih lokalnih anestetika prije primjene lijeka EXPAREL liposomal.

Oksidirajući lijekovi

Bolesnici kojima se daju lokalni anestetici mogu biti pod povećanim rizikom od razvoja methemoglobinemije kada su istodobno izloženi sljedećim oksidirajućim lijekovima:

- Nitrati/nitriti - nitroglicerina, nitroprusid, dušikov(II) oksid, dušikov(I) oksid (dušični oksidul)
- Lokalni anestetici - benzokain, lidokain, bupivakain, mepivakain, tetrakain, prilokain, prokain, artikain, ropivakain

- Antineoplastični lijekovi - ciklofosfamid, flutamid, razburikaza, izofamid, hidroksiurea
- Antibiotici - dapson, sulfonamidi, nitrofurantoin, paraaminosalicilatna kiselina
- Antimalarici - klorokin, primakin
- Antikonvulzivi - fenitoin, natrijev valproat, fenobarbital
- Ostali lijekovi - acetaminofen, metoklopramid, sulfonamidni lijekovi (npr. sulfasalazin), kinin

Drugi lijekovi

Kada se primijeni topikalni antiseptik, poput povidona jodiranog, potrebno je pričekati da se mjesto osuši prije primjene lijeka EXPAREL liposomal u to mjesto. EXPAREL liposomal ne smije doći u dodir s antisepticima kao što je povidon jodirani u otopini (pogledajte također dio 6.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni bupivakaina u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti lijek EXPAREL liposomal tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Bupivakain i njegov metabolit, pipekoloksilidid, prisutni su u majčinom mlijeku u niskim razinama. Nema dostupnih podataka o učinku lijeka na dojenčad ili o učinku lijeka na stvaranje mlijeka. Zbog mogućnosti ozbiljnih nuspojava u dojenčadi, potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom EXPAREL liposomal uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o učincima lijeka EXPAREL liposomal na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bupivakain može značajno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba unaprijed obavijestiti da bupivakain liposomska disperzija može uzrokovati privremeni gubitak osjeta ili motoričke funkcije. Mogući osjetilni i/ili motorički ispad kod primjene lijeka EXPAREL liposomal privremen je i različitog stupnja i trajanja, ovisno o mjestu ubrizgavanja, putu primjene (tj. blok polja ili blok živca) i primijenjenoj dozi, a može trajati i do 5 dana kao što je zapaženo u kliničkim ispitivanjima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave ($\geq 5\%$) povezane s lijekom EXPAREL liposomal u kliničkim ispitivanjima bile su disgeuzija (6,0%) i oralna hipoestezija (6,5%).

Najvažnije ozbiljne nuspojave povezane s lijekom EXPAREL liposomal bile su sistemske toksične reakcije. Sistemske toksične reakcije obično se javljaju ubrzo nakon primjene bupivakaina, ali u nekim slučajevima mogu biti odgođene. Jaka toksični učinci u središnjem živčanom sustavu uslijed primjene lijeka EXPAREL liposomal mogu rezultirati konvulzijama ($< 0,001\%$ iz podataka nakon stavljanja lijeka u promet). Jaka srčana toksičnost uslijed primjene lijeka EXPAREL liposomal može rezultirati ozbiljnom disritmijom (0,7% u kliničkim ispitivanjima), ozbiljnom hipotenzijom (0,7% u kliničkim ispitivanjima) i/ili srčanim zastojem ($< 0,001\%$ iz podataka nakon stavljanja lijeka u promet).

Tablični popis nuspojava u odraslih

Nuspojave povezane s lijekom EXPAREL liposomal u odraslih u kliničkim ispitivanjima i tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet prikazane su u tablici 1 u skladu s MedDRA klasifikacijom organskih sustava i prema učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) te nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1 Tablica nuspojava u odraslih

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji imunološkog sustava	Nepoznato	Preosjetljivost
Psihijatrijski poremećaji	Rijetko	Konfuzno stanje, anksioznost
Poremećaji živčanog sustava	Često	Disgeuzija
	Manje često	Motorička disfunkcija, gubitak osjeta, omaglica, somnolencija, hipoestezija, osjećaj pečenja, glavobolja
	Rijetko	Sinkopa, monoplegija, presinkopa, letargija
	Nepoznato	Napadaji, paraliza
Poremećaji oka	Rijetko	Poremećaj vida, zamagljen vid
Poremećaj uha i labirinta	Rijetko	Diplakuzija
Srčani poremećaji	Manje često	Bradikardija, tahikardija
	Rijetko	Atrijska fibrilacija, tahiaritmija, sinusna tahikardija
	Nepoznato	Srčani zastoј
Krvožilni poremećaji	Manje često	Hipotenzija
	Rijetko	Hipertenzija, crvenilo uz osjećaj vrućine
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Rijetko	Apneja, hipoksija, atelektaza, dispneja, orofaringealna bol
Poremećaji probavnog sustava	Često	Povraćanje, zatvor, oralna hipoestezija, mučnina
	Rijetko	Hematoheziја, disfagija, distenzija abdomena, nelagoda u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, proljev, hipersekrecija žlijezda slinovnica, suha usta, dispepsija, oralni pruritus, oralna paresteziја
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Urtikariја, generalizirani svrbež, pruritus, iritacija kože
	Rijetko	Izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, hiperhidroza, eritem, osip, promjena boje noktiju
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Manje često	Smanjena mobilnost, mišićna slabost, spazam mišića, trzanje mišića, artralgiја
	Rijetko	Oticanje zglobova, bol u preponama, ukočenost zglobova, mišićno-koštana bol prsnog koša, bol u ekstremitetima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Nepoznato	retencija mokraće
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Manje često	Pireksija
	Rijetko	Periferno oticanje, nesrčana bol u prsnom košu, zimica, osjećaj vrućine, bol na mjestu ubrizgavanja, bol
	Nepoznato	Nedostatak djelotvornosti
Pretrage	Manje često	Povišen kreatinin u krvi, povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza
	Rijetko	Povišenje ST-segmenta u elektrokardiogramu, porast jetrenih enzima, povećan broj bijelih krvnih stanica
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	Manje često	Kontuzija, post-proceduralni edem, pad
	Rijetko	Ozljeđa mišića, serom, komplikacije rane, eritem na mjestu incizije, proceduralna bol
	Nepoznato	Sistemska toksičnost lokalnih anestetika (LAST)

Tablični popis nuspojava: u pedijatrijskoj populaciji

Nuspojave povezane s primjenom lijeka EXPAREL liposomal u pedijatrijskih bolesnika u kliničkim ispitivanjima i tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet prikazane su u tablici 2 u skladu s MedDRA klasifikacijom organskih sustava i prema učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) te nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2 Tablica nuspojava u djece

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	Anemija
Poremećaji imunološkog sustava	Često	Preosjetljivost
Psijijatrijski poremećaji	Često	Anksioznost
Poremećaji živčanog sustava	Često	Hipoestezija, parestezija, osjećaj pečenja, omaglica, disgeuzija i sinkopa
	Nepoznato	Somnolencija
Poremećaji oka	Često	Poremećaj vida, zamagljen vid
Poremećaj uha i labirinta	Često	Hipoakuzija
Srčani poremećaji	Vrlo često	Tahikardija
	Često	Bradikardija
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	Hipotenzija
	Često	Hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsna i sredoprsja	Često	Dispneja, tahipneja
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Povraćanje, zatvor, mučnina
	Često	Bol u abdomenu, proljev, oralna hipoestezija, dispepsija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Pruritus
	Često	Osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	Trzanje mišića
	Često	Mišićno-koštana bol prsnog koša, bol u ekstremitetima, mišićna slabost, spazam mišića
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Bol u prsnoj koži, pireksija
Ozljeđa, trovanja i proceduralne komplikacije	Često	Odgodeni oporavak od anestezije, serom, pad
	Nepoznato	Sistemska toksičnost lokalnih anestetika (LAST)

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Klinička prezentacija

Zabilježene su rijetke prijave predoziranja lijekom EXPAREL liposomal, kada je primijenjen sam ili u kombinaciji s drugim lokalnim anestetikom. Nakon visokih koncentracija lokalnih anestetika u krvi mogu se pojaviti sistemske toksične reakcije, koje zahvaćaju primarno središnji živčani i kardiovaskularni sustav. Približno 30% prijava predoziranja bilo je povezano s nuspojavama.

Znakovi i simptomi predoziranja mogu uključivati simptome središnjeg živčanog sustava (perioralna parestezija, omaglica, dizartrija, konfuzija, stanje smanjene svijesti, smetnje osjeta i vida te konačno

konvulzije) te kardiovaskularne učinke (u rasponu od hipertenzije i tahikardije do deprimiranja miokarda, hipotenzije, bradikardije i asistolije).

Zbrinjavanje predoziranja lokalnim anestetikom

Na prvi znak predoziranja lokalnim anestetikom potrebno je davati kisik.

Prvi korak u liječenju konvulzija, kao i hipoventilacije ili apneje, sastoji se od hitnog osiguravanja prohodnosti dišnog puta i potpomognutoj ili kontroliranoj ventilaciji s kisikom i sustavom za isporuku koji omogućuje trenutnu primjenu pozitivnog tlak u dišnim putovima putem maske. Odmah nakon uspostave navedenih ventilacijskih mjera potrebno je procijeniti adekvatnost cirkulacije, imajući na umu da lijekovi koji se koriste za liječenje konvulzija ponekad deprimiraju cirkulaciju ako se primjenjuju intravenski. Ako konvulzije ne prestanu usprkos odgovarajućoj respiratornoj podršci, i ako to stanje cirkulacije dopušta, mogu se intravenski dozirati u malim koracima barbiturati ultra-kratkog djelovanja (poput tiopentala ili tiamilala) ili benzodiazepina (poput diazepama). Potporno liječenje kod deprimirane cirkulacije može zahtijevati primjenu intravenskih tekućina i, kad je prikladno, vazopresor koji zahtijeva klinička situacija (poput efedrina za pojačavanje kontraktilnosti miokarda).

Ako se ne liječe odmah, konvulzije i deprimiranje kardiovaskularnog sustava mogu rezultirati hipoksijom, acidozom, bradikardijom, disritmijama i srčanim zastojem. Ako dođe do srčanog zastoja, treba provesti standardne mjere kardiopulmonalne reanimacije.

Može biti indicirana endotrahealna intubacija s primjenom lijekova nakon početne primjene kisika maskom ako se naiđe na poteškoće u održavanju prohodnosti dišnog puta ili ako je indicirana dugotrajna mehanička ventilacija (potpomognuta ili kontrolirana).

Za liječenje nekih slučajeva predoziranja nakon stavljanja lijeka u promet koristila se lipidna emulzija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Anestetici, amidi, ATK oznaka: N01BB01

Mehanizam djelovanja

Bupivakain je kemijski i farmakološki povezan s amidnim lokalnim anestheticima. Radi se o homologu mepivakaina i kemijski je povezan s lidokainom.

Lokalni anestetici blokiraju stvaranje i provođenje živčanih impulsa, vjerojatno povećavanjem praga za električnu ekscitaciju u živcu, usporavanjem širenja živčanog impulsa i smanjivanjem brzine porasta akcijskog potencijala.

Farmakodinamički učinci

Sistemska apsorpcija lokalnih anestetika stvara učinke na kardiovaskularni i središnji živčani sustav. Kod koncentracija u krvi postignutih normalnim terapijskim dozama i putevima primjene, promjene u srčanoj provodljivosti, ekscitabilnosti, refraktornosti, kontraktilnosti i perifernom vaskularnom otporu minimalne su. Međutim, toksične koncentracije lokalnih anestetika u krvi deprimiraju srčanu provodljivost i ekscitabilnost, što može dovesti do atrioventrikularnog bloka, ventrikularne aritmije i srčanog zastoja, što može biti fatalno. Uz to, toksične koncentracije lokalnih anestetika u krvi smanjuju kontraktilnost miokarda i uzrokuju perifernu vazodilataciju, što dovodi do smanjenog minutnog volumena srca i arterijskog krvnog tlaka.

Razine bupivakaina u plazmi povezane s toksičnošću mogu varirati. Iako je prijavljeno da koncentracije od 2000 do 4000 ng/ml izazivaju rane subjektivne simptome toksičnih učinaka bupivakaina na SŽS-a, simptomi toksičnosti prijavljeni su već pri razinama od 800 ng/ml.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička ispitivanja koja potvrđuju djelotvornost

Djelotvornost lijeka EXPAREL liposomal procijenjena je u četiri dvostruko slijepa, kontrolirana ispitivanja koja su uključivala 703 bolesnika s umjerenom do jakom akutnom boli (intenzitet boli ≥ 4 na skali od 0 do 10). Akutna bol procijenjena je tijekom 24 sata nakon bunionektomije, 48 sati nakon potpune artroplastike ramena/reparacije rotatorne manšete i 72 sata nakon hemoroidektomije i potpune artroplastike koljena. Od 703 bolesnika, 352 je primalo lijek EXPAREL liposomal, a 351 je primalo placebo. Bolesnici su bili odgovarajućeg spola prema vrsti kirurškog zahvata (omjer muškaraca i žena 329/374), srednja vrijednost dobi bila je 53,4 godine (raspon 18 – 88 godina [23,2% (n = 163) imalo je ≥ 65 godina, a 6,3% (n = 44) imalo je ≥ 75 godina (tj. starije osobe)]), BMI 27,9 kg/m² (raspon 18,7 – 43,9), rasa je bila pretežno bijela (82,9%). Primarna mjera ishoda u svim pivotalnim ispitivanjima bila je površina ispod krivulje (AUC) rezultata intenziteta boli. Terapija za hitno ublažavanje boli (*rescue*) bila je dostupna u svim ispitivanjima i prilagođena vrsti kirurškog zahvata i kliničkoj praksi u vrijeme provođenja ispitivanja.

Tablica 3 Sažetak rezultata za bol kao ključnu mjeru ishoda u ispitivanjima Faze 3

Ispitivanje/Vrsta kirurškog zahvata	Doza lijeka EXPAREL liposomal (n)/kontrola (n)	Primarna ishod	Razlika u liječenju (95% CI)	p-vrijednost ^a
Sažetak rezultata za bol kao ključnu mjeru ishoda u ispitivanjima lokalne analgezije				
Blok polja/hemoroidektomija	266 mg (94)/placebo (93)	AUC NRS-R ₀₋₇₂	-61 (-90; -31)	<0,0001
Blok polja/bunionektomija	106 mg (97)/placebo (96)	AUC NRS-R ₀₋₂₄	-22 (-35; -10)	0,0005
Sažetak ključnih rezultata mjere ishoda boli u ispitivanjima regionalne analgezije				
Blokada femoralnog živca/ TKA ^b	266 mg (92)/placebo (91)	AUC NRS-R ₀₋₇₂	-96,5 (-144; -49)	<0,0001
Blok brahijalnog pleksusa / TSA/RCR	133 mg (69)/placebo (71)	AUC VAS ₀₋₄₈	-118 (-151; -84)	<0,0001

^a: p-vrijednost za neinferiornost; b: Ispitivanje TKA bilo je kombinirano ispitivanje Faze 2 (1. dio) i Faze 3 (2. dio); ovdje su prikazani samo rezultati Faze 3.

AUC: površina ispod krivulje; NRS-R: numerička ljestvica u mirovanju; TKA: potpuna artroplastika koljena; VAS: vizualno-analogni ljestvica; TSA: potpuna artroplastika ramena; RCR: reparacija rotatorne manšete; (n): broj subjekata.

Tablica 4 Sažetak rezultata za primjenu opioida kao ključnu mjeru ishoda u ispitivanjima Faze 3

Vrsta bloka/vrsta kirurškog zahvata	Doza lijeka EXPAREL liposomal/kontrola	Primjena opioida kao lijeka za hitno ublažavanje boli (<i>rescue</i>)	Ispitanici bez opioida
Sažetak rezultata ključne mjere ishoda povezane s opioidima u ispitivanjima lokalne analgezije			
Blok polja/hemoroidektomija	266 mg/placebo	LS srednja geometrijska vrijednost: 9,9 naspram 18,2 MME (45%-tno smanjenje omjera LS srednjih geometrijskih vrijednosti tijekom 72 sata; p=0,0006)	Bez opioida tijekom 72 sata: (26/94) u skupini lijeka EXPAREL liposomal naspram (9/93) u skupini placeba (p=0,0007)
Blok polja/bunionektomija	106 mg/placebo	LS srednja vrijednost 3,8 naspram 4,7 tableta	Bez opioida tijekom 24 sata:

Vrsta bloka/ vrsta kirurškog zahvata	Doza lijeka EXPAREL liposomal/kontrola	Primjena opioida kao lijeka za hitno ublažavanje boli (rescue)	Ispitanici bez opioida
		(19%-tno smanjenje srednjeg broja tableta lijeka Percocet (5 mg oksikodona/325 mg paracetamola) korištenih tijekom 24 sata; p=0,0077)	(7/97) u skupini lijeka EXPAREL liposomal naspram (1/96) u skupini placebo (p=0,040)
Sažetak rezultata ključne mjere ishoda povezane s opioidima u ispitivanjima regionalne analgezije			
Blok femoralnog živca ^{a/} TKA	266 mg/placebo	LS srednja geometrijska vrijednost: 93,2 naspram 122,1 MME (26%-tno smanjenje omjera LS geometrijskih srednjih vrijednosti tijekom 72 sata; p=0,0016)	Nijedan ispitanik bez opioida nakon 72 sata u svim skupinama
Blokada brahijalnog plexusa/ TSA/RCR	133 mg/placebo	LS srednja vrijednost: 25,0 naspram 109,7 MME (77%-tno smanjenje omjera LS geometrijskih srednjih vrijednosti tijekom 48 sati; p<0,0001)	Bez opioida nakon 48 sati: (9/69) u skupini lijeka EXPAREL liposomal naspram (1/71) u skupini placebo (p=0,008)

^{a/}: Ispitivanje TKA bilo je kombinirano ispitivanje Faze 2 (1. dio) i Faze 3 (2. dio).

TKA: potpuna artroplastika koljena; TSA: potpuna artroplastika ramena; RCR: reparacija rotatorne manžete; MME (engl. Methods-of-Moments) = metoda momenata; LS srednja vrijednost = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata.

Od 1645 bolesnika u kliničkim ispitivanjima bloka polja i perifernog živčanog bloka s lijekom EXPAREL liposomal, 469 bolesnika bilo je u dobi od 65 godina ili više, a 122 bolesnika bilo je u dobi od 75 godina ili više.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka EXPAREL liposomal u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u postoperativnoj analgeziji (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Sigurnost i farmakokinetika lijeka EXPAREL kada se koristi kao blok polja u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 ili više godina potkrijepljeni su podacima iz faze 3 otvorenog, multicentričnog ispitivanja 319 za procjenu lijeka EXPAREL kada se primjenjuje infiltracijom u pedijatrijskih ispitanika u dobi od 12 do manje od 17 godina koji su podvrgnuti operaciji kralježnice (skupina 1, n = 61) i u pedijatrijskih ispitanika u dobi od 6 do manje od 12 godina koji su podvrgnuti operaciji kralježnice ili kardiokirurškom zahvatu (skupina 2, n = 34). U 1. skupini, ispitanici su randomizirani 1:1 kako bi primili jednu dozu lijeka EXPAREL 4 mg/kg (maksimalno 266 mg) ili bupivakain HCl 2 mg/kg (maksimalno 175 mg). U 2. skupini svi su ispitanici primili jednu dozu lijeka EXPAREL 4 mg/kg (maksimalno 266 mg). Primarni cilj ispitivanja bio je procijeniti farmakokinetiku lijeka EXPAREL u djece u dobi od 6 ili više godina.

5.2 Farmakokinetička svojstva

EXPAREL liposomal je bupivakain inkapsuliran u multivezikularnom liposomskom sustavu za isporuku lijeka. Nakon primjene, bupivakain se polako oslobađa iz liposoma kroz produljeno vremensko razdoblje.

Apsorpcija

Primjena lijeka EXPAREL liposomal rezultira primjetnim sistemskim razinama bupivakaina u plazmi tijekom 96 sati nakon lokalne infiltracije i tijekom 120 sati nakon živčanog bloka. Općenito, periferni živčani blokovi pokazali su sistemske razine bupivakaina u plazmi produženog trajanja u usporedbi s

lokalnom infiltracijom. Sistemske razine bupivakaina u plazmi nakon primjene lijeka EXPAREL liposomal nisu povezane s lokalnom učinkovitošću. Brzina sistemske apsorpcije bupivakaina ovisi o ukupnoj dozi primijenjenog lijeka, putu primjene i vaskulariziranosti mjesta primjene.

Deskriptivne statistike farmakokinetičkih parametara reprezentativnih doza lijeka EXPAREL liposomal u bloku polja i perifernom živčanom bloku u odraslih navedene su u Tablici 5, odnosno u Tablici 6.

Tablica 5 Sažetak farmakokinetičkih parametara bupivakaina nakon primjene jednokratnih doza lijeka EXPAREL liposomal putem bloka polja u odraslih

Parametri	Primjena na mjestu kirurškog zahvata	
	Bunionektomija 106 mg (8 ml)	Hemoroidektomija 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} = površina ispod krivulje koncentracije u plazmi naspram vremena od vremena 0 do vremena zadnje mjerljive koncentracije; AUC_{inf} = površina ispod krivulje plazmatske koncentracije - vremena od trenutka 0 ekstrapolirano u beskonačnost;

C_{max} = maksimalna koncentracija u plazmi; T_{max} = vrijeme za dostizanje C_{max} ; $t_{1/2}$ = prividni terminalni poluvijek eliminacije;

Tablica 6 Sažetak farmakokinetičkih parametara bupivakaina nakon primjene jednokratnih doza lijeka EXPAREL liposomal putem perifernog živčanog bloka u odraslih

Parametri	Periferni živčani blok (kirurški zahvat)			
	Blokada femoralnog živca (potpuna artroplastika koljena)		Blokada brahijalnog pleksusa (potpuna artroplastika ramena)	
	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} = površina ispod krivulje koncentracije u plazmi naspram vremena za vrijeme od 0 do vremena zadnje mjerljive koncentracije; AUC_{inf} = površina ispod krivulje plazmatske koncentracije - vremena od trenutka 0 ekstrapolirano u beskonačno;

C_{max} = maksimalna koncentracija u plazmi; T_{max} = vrijeme za dostizanje C_{max} ; $t_{1/2}$ = prividni terminalni poluvijek eliminacije;

Distribucija

Kod lijeka EXPAREL liposomal, bupivakain se oslobađa iz liposomske matrice složenim mehanizmom koji uključuje reorganizaciju zaštitnih lipidnih membrana i naknadnu difuziju lijeka kroz duže vremensko razdoblje. Nakon što se bupivakain oslobodi iz lijeka EXPAREL liposomal i sistemski apsorbira, očekuje se da će distribucija bupivakaina biti ista kao i za bilo koju formulaciju otopine bupivakain-HCl.

Bupivakain se u određenoj mjeri distribuira u sva tjelesna tkiva, a visoke koncentracije nađene su u vrlo perfundiranim organima kao što su jetra, pluća, srce i mozak. Brzina i stupanj difuzije reguliraju se stupnjem vezanja na proteine u plazmi, stupnjem ionizacije i stupnjem topljivosti lipida. Bupivakain ima visoku sposobnost vezanja na proteine (95%), pretežno na α_1 -kiselu glikoprotein i također na albumin pri višim koncentracijama. Vezanje bupivakaina na proteine u plazmi ovisi o koncentraciji.

U literaturi je zabilježen omjer ekstrakcije bupivakaina u jetri od 0,37 nakon i.v. primjene. Za bupivakain je u stanju metaboličke ravnoteže zabilježen volumen distribucije od 73 l.

Metabolizam

Amidni lokalni anestetici, kao što je bupivakain, metaboliziraju se prvenstveno u jetri putem konjugacije s glukuronskom kiselinom. Bupivakain se u velikoj mjeri metabolizira, što dokazuje minimalna količina izvornog lijeka u urinu. Pipekolilksilidin (PPX) je glavni metabolit bupivakaina; približno 5% bupivakaina pretvara se u PPX. Koristeći mikrosome jetre, pokazalo se da je primarni jetreni enzim u stvaranju PPX-a CYP3A4, iako CYP2C19 i CYP2D6 mogu igrati manju ulogu. Hidroksilacija aromatskog prstena također je glavni metabolički put koji rezultira manjim metabolitima. Pretpostavlja se da lipidne komponente liposoma prolaze sličan metabolički put kao i lipidi koji se prirodno pojavljuju u organizmu.

Eliminacija

Bubreg je glavni organ za izlučivanje većine lokalnih anestetika i njihovih metabolita. Samo 6% bupivakaina izlučuje se nepromijenjeno u urinu. Različiti farmakokinetički parametri lokalnih anestetika mogu se značajno izmijeniti prisutnošću bubrežne bolesti, čimbenicima koji utječu na pH urina i bubrežnim protokom krvi. Na temelju tih saznanja, kliničari bi trebali biti oprezni pri primjeni bilo kojeg lokalnog anestetika bolesnicima s bubrežnom bolešću, uključujući EXPAREL liposomal. Iz populacijskih farmakokinetičkih modela temeljenih na kliničkim ispitivanjima lijeka EXPAREL liposomal, prividni klirens kreće se u rasponu od 22,9 l/h za ispitivanja infiltracije rane do 10,6 l/h u regionalnoj analgeziji, a zbog flip-flop kinetike odražava brzinu apsorpcije.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički profili bupivakaina nakon primjene lijeka EXPAREL kao bloka polja jednokratnom dozom bili su slični u pedijatrijskih i odraslih osoba u uparenim kirurškim zahvatima. Sažetak farmakokinetičkih parametara bupivakaina kada se EXPAREL primjenjuje kao blok polja u kirurškim zahvatima na kralježnici ili kardiorakalnim zahvatima u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 ili više godina naveden je u tablici 7.

Tablica 7 Sažetak farmakokinetičkih parametara bupivakaina uz lijek EXPAREL i bupivakain HCl

Ispitivanj e br.	Populacija	Ispitivani lijek (doza)	Globalni C _{max} (ng/ml)	Globalni T _{max} (h)	AUC _(0-t) (ng*h/ml)	AUC _(0-inf) (ng*h/ml)
			Srednja vrijednost (SD)	Medijan (min., maks.)	Srednja vrijednost (SD)	Srednja vrijednost (SD)
Zahvati na kralježnici						
319	1. skupina: 12 do <17 godina (N = 16)	EXPAREL 4 mg/kg	357 (121)	1,1 (0,3; 26,1)	9043 (3763)	14 246 (9119)
	1. skupina: 12 do <17 godina (N = 15)	Bupivakain 2 mg/kg	564 (321)	0,9 (0,3; 2,5)	5233 (2538)	5709 (3282)
	2. skupina: 6 do <12 godina (N = 2)	EXPAREL 4 mg/kg	320 (165)	7,4 (2,4; 12,3)	10 250 (5957)	11 570 (7307)
Kardiorakalni zahvati						
319	2. skupina: 6 do <12 godina (N = 21)	EXPAREL 4 mg/kg	447 (243)	22,7 (0,2; 54,5)	16 776 (7936)	26 164 (28 038)

Stariji bolesnici

U modelima populacijske farmakokinetike temeljenima na kliničkim ispitivanjima bloka živaca i infiltracija rana, zabilježeno je približno 29%-tno smanjenje klirensa u starijih bolesnika, što se nije smatralo klinički značajno.

Oštećenje funkcije jetre

Različiti farmakokinetički parametri lokalnih anestetika mogu se značajno izmijeniti prisutnošću bolesti jetre. Ispitivanje primjene lijeka EXPAREL liposomal u bolesnika s blagom do umjerenom bolesti jetre pokazalo je da prilagodba doze kod tih bolesnika nije potrebna. Međutim, na temelju onoga što je poznato o amidnim lokalnim anestheticima poput bupivakaina, kliničari bi trebali razmotriti mogućnost da bolesnici s bolešću jetre, posebno oni s teškom bolešću jetre, mogu biti osjetljiviji na moguće toksičnosti amidnih lokalnih anestetika.

Oštećenje funkcije bubrega

Populacijska farmakokinetička analiza podataka kliničkog ispitivanja za lijek EXPAREL liposomal u slučajevima blokade živaca i blokade polja nije pokazala učinak blagog ili umjerenog oštećenja bubrega. EXPAREL liposomal nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Populacijska farmakokinetika

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize za blokadu perifernih živaca, dob, spol, tjelesna težina i rasa nisu imali klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku lijeka EXPAREL liposomal.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena dugoročna ispitivanja na životinjama kako bi se procijenio karcinogeni potencijal bupivakaina. Mutageni potencijal bupivakaina nije ispitan.

Bupivakain prolazi placentu. Bupivakain je izazvao razvojnu toksičnost kada je primijenjen supkutano skotnim štakorima i kunićima u klinički relevantnim dozama. Zabilježena je povećana embrionalna i fetalna smrtnost u kunića i smanjeno preživljenje potomstva u štakora. Nije utvrđen učinak bupivakaina na plodnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

dierukoilfosfatidilkolin (DEPC)
dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG)
kolesterol za parenteralnu primjenu
trikaprilin
natrijev klorid
fosfatna kiselina
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

EXPAREL liposomal se ne smije razrjeđivati vodom ili drugim hipotoničnim sredstvima jer će to rezultirati narušavanjem liposomskih čestica.

Topikalni antiseptici, poput povidona jodiranog, pokazali su snažnu interakciju s lijekom EXPAREL liposomal kada se otopine miješaju. To je zbog površinski aktivne prirode antiseptika s posljedičnom interakcijom s lipidima. Međutim, ako se topikalni antiseptik nanese na površinu kože i ostavi da se osuši prije lokalne primjene lijeka EXPAREL liposomal, ne očekuje se nikakva interakcija u uobičajenoj kliničkoj praksi.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice: 2 godine.

Nakon prvog otvaranja

Kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni za EXPAREL liposomal izvučen iz bočica i prenesen u polipropilenske štrcaljke dokazana je tijekom 48 sati kada se čuva u hladnjaku (2°C – 8°C), ili 6 sati kada se čuva na sobnoj temperaturi (ispod 25°C). S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika i ne smije biti duže od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako se otvaranje odvijalo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni za EXPAREL liposomal kada se pomiješa s drugim formulacijama bupivakaina dokazana je tijekom 24 sata pri sobnoj temperaturi (ispod 25°C). Kada se pomiješa s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom Ringerovog laktata, kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni dokazana je tijekom 4 sata kada se čuva u hladnjaku (2°C do 8°C) i pri sobnoj temperaturi (ispod 25°C). S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda razrjeđivanja isključuje rizik od kontaminacije mikrobima, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Neotvorene bočice: Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Neotvorene bočice mogu se također čuvati na sobnoj temperaturi (ispod 25°C) do najviše 30 dana. Bočice se ne smiju ponovno vraćati u hladnjak.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočice od 10 ml ili 20 ml, namijenjene za jednokratnu uporabu, od stakla tipa I sa sivim čepom od butilne gume prekrivenim etilentetrafluoretilenom i „flip-tear-up“ aluminijskom/polipropilenskom zatvaračem.

Dostupno u pakiranjima od 4 bočice ili 10 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Bočice s lijekom EXPAREL liposomal namijenjene su isključivo za jednokratnu uporabu.

Bočice s lijekom EXPAREL liposomal treba vizualno pregledati prije primjene. Potrebno ih je nježno preokrenuti više puta radi ponovne resuspenzije čestica u disperziji neposredno prije izvlačenja iz bočice.

EXPAREL liposomal treba primijeniti iglom od 25 G ili većeg promjera radi očuvanja strukturne cjelovitosti liposomskih čestica s bupivakainom.

EXPAREL liposomal se može primijeniti u obliku disperzije spremne za upotrebu ili razrijeđen do najviše 0,89 mg/ml koncentracije (tj. 1:14 razrjeđivanja po volumenu) s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom Ringerovog laktata.

Medijan infiltriranog volumena za spinalne zahvate u ispitivanju 319 (31 cm x 2 strane x 3 sloja / 1,5 ml infiltrata svakih 1 cm) iznosio je 124 ml. Medijan infiltriranog volumena za kardiološke zahvate u ispitivanju 319 (13 cm x 2 strane x 3 sloja / 1,5 ml infiltrata svakih 1 cm) iznosio je 52 ml.

Bupivakainklorid (formulacije s trenutnim oslobađanjem) može se primijeniti istodobno u istoj štrcaljki, sve dok omjer miligramske doze otopine bupivakain-HCl i lijeka EXPAREL liposomal ne prelazi 1:2. Ukupna količina bupivakaina-HCl i lijeka EXPAREL liposomal primijenjenih istovremeno ne smije prekoračiti 400 mg ekvivalenata bupivakaina-HCl u odraslih. Količina bupivakaina u lijeku EXPAREL liposomal izražena je kao slobodna baza bupivakaina, stoga, prilikom izračuna ukupne doze bupivakaina za istodobnu primjenu, količinu bupivakaina iz lijeka EXPAREL liposomal treba pretvoriti u ekvivalent bupivakaina-HCl množenjem doze lijeka EXPAREL liposomal faktorom 1,128.

Ako miješate lijek EXPAREL liposomal s bupivakainom ili fiziološkom otopinom ili s oboma, redosljed kojim se komponente miješaju nije bitan.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. studenoga 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. <PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI
I> PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE
SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml disperzija za injekciju s produljenim oslobađanjem bupivakain

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 10 ml disperzije za injekciju s produljenim oslobađanjem sadrži 133 mg bupivakaina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), dierykoilfosfatidilkolin (DEPC), kolesterol za parenteralnu primjenu, trikaprilin, natrijev klorid, fosfatnu kiselinu i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

4 x 10 ml bočice

10 x 10 ml bočice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Bočica za jednokratnu uporabu

Infiltracijom/perineuralno

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati

Pročitajte uputu o lijeku za rok valjanosti nakon prvog otvaranja i dodatne informacije o čuvanju.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml disperzija za injekciju s produljenim oslobađanjem bupivakain

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 20 ml disperzije za injekciju s produljenim oslobađanjem sadrži 266 mg bupivakaina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), dieryukoilfosfatidilkolin (DEPC), kolesterol za parenteralnu primjenu, trikaprilin, natrijev klorid, fosfatnu kiselinu i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

4 x 20 ml bočice

10 x 20 ml bočice

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Bočica za jednokratnu uporabu

Infiltracijom/perineuralno

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Pročitajte uputu o lijeku za rok valjanosti nakon prvog otvaranja i dodatne informacije o čuvanju.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml disperzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
bupivakain
infiltracijom/perineuralno

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

133 mg/10 ml

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml disperzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
bupivakain
infiltracijom/perineuralno

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

266 mg/20 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml disperzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml disperzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
bupivakain

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je EXPAREL liposomal i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što dobijete EXPAREL liposomal
3. Kako se primjenjuje EXPAREL liposomal
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati EXPAREL liposomal
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je EXPAREL liposomal i za što se koristi

EXPAREL liposomal je lokalni anestetik koji sadrži djelatnu tvar bupivakain.

EXPAREL liposomal se koristi u odraslih bolesnika za smanjivanje boli u određenom dijelu tijela nakon kirurških zahvata (poput kirurškog zahvata na koljenskom ili ramenom zglobu).

EXPAREL liposomal se također koristi u odraslih i djece u dobi od 6 ili više godina za smanjivanje boli kod malih do srednje velikih rana nakon kirurških zahvata.

2. Što morate znati prije nego što dobijete EXPAREL liposomal

NE smijete primiti ovaj lijek:

- ako ste alergični na bupivakain (ili drugi slični lokalni anestetik) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6. ovih uputa o lijeku).
- ako ste trudni i trebate lokalni anestetik koji će vam se ubrizgati u vrh rodnice, uz vrat maternice. Bupivakain može ozbiljno naškoditi nerođenom djetetu ako se koristi u tu svrhu.
- u krvnu žilu ili u zglobove.

Upozorenja i mjere opreza

EXPAREL liposomal se ne smije koristiti kod velikih kirurških zahvata na trbuhu, krvnim žilama i prsnom košu.

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite EXPAREL liposomal:

- ako imate problema sa srcem;
- ako imate problema s jetrom ili bubrezima.

Upotreba lijeka EXPAREL liposomal može uzrokovati privremeni gubitak osjeta ili pokreta. Možete primijetiti razliku u vašoj sposobnosti da osjetite stvari ili izvodite normalne pokrete tijekom najviše 5 dana nakon što dobijete lijek.

S primjenom drugih lokalnih anestetika ponekad su zabilježena sljedeća stanja:

- Alergijske reakcije

Alergijske reakcije mogu se rijetko pojaviti nakon primjene bilo kojeg lokalnog anestetika. Znakovi alergijskih reakcija na koje treba paziti uključuju: koprivnjaču ili osip na koži, oticanje oko očiju, lica, usana, usta ili grla, nedostatak zraka ili otežano disanje, omaglicu ili nesvjesticu, ili vrućicu. **Zatražite hitnu medicinsku pomoć** ako primijetite bilo koji od navedenih simptoma nakon primanja lijeka EXPAREL liposomal jer u rijetkim slučajevima te reakcije mogu postati opasne po život (pogledajte također dio 4. ovih uputa o lijeku).

- Stanja vezana uz živčani sustav

Ponekad se može javiti i toksični učinak na središnji živčani sustav. Rani znakovi toga mogu uključivati: nemir, tjeskobu, poteškoće s govorom, ošamućenost, mučninu ili povraćanje, utrnulost i trnce u ustima i usnama, metalni okus, šum u ušima (tj. zvonjavu u ušima), omaglicu, zamagljen vid, nevoljno drhtanje ili trzanje mišića, depresiju, omamljenost. **Zatražite hitnu medicinsku pomoć** ako primijetite bilo koji od navedenih simptoma nakon primanja lijeka EXPAREL liposomal. Ozbiljnije nuspojave kod primanja previše bupivakaina uključuju napadaje (konvulzije), gubitak svijesti i srčani udar (pogledajte također dio 4. ovih uputa o lijeku).

- Stanja vezana uz srčano-krvožilni sustav

Ponekad se nakon primjene lokalnih anestetika mogu pojaviti stanja vezana uz srčano-krvožilni sustav. Znakovi na koje treba paziti uključuju: neuobičajene/nepravilne otkucaje srca, nizak krvni tlak, nesvjesticu, omaglicu ili ošamućenost, umor, nedostatak zraka ili bol u prsnom košu. Ponekad može nastupiti i srčani udar. **Zatražite hitnu medicinsku pomoć** ako primijetite bilo koji od navedenih simptoma nakon primanja lijeka EXPAREL liposomal (pogledajte također dio 4. ovih uputa o lijeku).

- Methemoglobinemija

Methemoglobinemija je poremećaj krvi koji zahvaća crvene krvne stanice. To se stanje može pojaviti odmah ili nekoliko sati nakon primjene lokalnih anestetika. Znakovi i simptomi na koje treba paziti uključuju: blijedu ili sivu/plavkastu kožu, nedostatak zraka, osjećaj gubljenja svijesti ili nesvjestice, smetenost, osjećaj lupanja srca ili bol u prsnom košu. **Zatražite hitnu medicinsku pomoć** ako primijetite bilo koji od navedenih simptoma nakon primanja lijeka EXPAREL liposomal. Ponekad methemoglobinemija može izazvati ozbiljnije simptome poput nepravilnih otkucaja srca, napadaja, kome i čak smrti (pogledajte također dio 4. ovih uputa o lijeku).

- Hondroliza

U bolesnika koji su primali infuziju lokalnih anestetika u zglobov (intraartikularno) opažena je hondroliza (razgradnja hrskavice u zglobovima kostiju). Exparel liposomal se ne smije koristiti za intraartikularnu infuziju.

Djeca i adolescenti

EXPAREL liposomal nije namijenjen za primjenu u djece mlađe od 6 godina za smanjivanje boli kod malih i srednje velikih rana nakon kirurškog zahvata. Ovaj lijek nije ispitan u ovoj dobnoj skupini.

EXPAREL liposomal nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina za smanjivanje boli u određenom dijelu tijela nakon kirurškog zahvata (poput kirurškog zahvata na koljenskom ili ramenom zglobovima). Ovaj lijek nije ispitan u ovoj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i EXPAREL liposomal

Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove.

Uzimanje nekih lijekova zajedno može biti štetno. Pogotovo obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- Nitrati/nitriti - nitroglicerina, nitroprusid, dušikov(II) oksid, dušikov(I) oksid (dušični oksidul);
- Lokalni anestetici - benzokain, lidokain, bupivakain, mepivakain, tetrakain, prilokain, prokain, artikain, ropivakain;
- Antiaritmiци - lijekovi koji se koriste za liječenje nepravilnih otkucaja srca (aritmija), kao što su lidokain i meksiletin;
- Lijekovi protiv raka - ciklofosamid, flutamid, razburikaza, izofamid, hidroksiurea;
- Antibiotici - dapson, sulfonamidi, nitrofurantoin, paraaminosalicilatna kiselina;
- Antimalariци - klorokin, primakin, kinin;
- Antikonvulzivi - fenitoin, natrijev valproat, fenobarbital;
- Drugi lijekovi – acetaminofen (paracetamol), metoklopramid (za želučane tegobe i protiv mučnine), sulfasalazin (za upalna stanja), povidon jodirani (topikalni antiseptik).

Ako sumnjate u bilo koji od navedenih lijekova, pitajte svog liječnika.

Trudnoća i dojenje

EXPAREL liposomal se **NE** preporučuje trudnicama i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego dobijete ovaj lijek.

EXPAREL liposomal prelazi u majčino mlijeko pri vrlo niskim razinama i mogao bi izazvati ozbiljne nuspojave kod vaše bebe. Obratite se svom liječniku za savjet prije dojenja. On će odlučiti je li bolje da prestanete dojiti dijete ili da ne primite ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

EXPAREL liposomal može utjecati na vašu sposobnost osjeta ili uobičajenog kretanja i do 5 dana nakon primanja lijeka. Ne smijete voziti ili koristiti alate ili strojeve ako imate bilo koju od navedenih nuspojava.

EXPAREL liposomal sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 21 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici od 10 ml i 42 mg u jednoj bočici od 20 ml. To odgovara 1,1% odnosno 2,1% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako se primjenjuje EXPAREL liposomal

EXPAREL liposomal će Vam primijeniti liječnik tijekom kirurškog zahvata.

O preporučenoj dozi koju ćete primiti odlučit će Vaš liječnik. Ovisit će o vrsti ublažavanja boli koja Vam je potrebna i dijelu Vašeg tijela u koji će se lijek ubrizgati. To će također ovisiti o veličini mjesta kirurškog zahvata i Vašem fizičkom stanju.

EXPAREL liposomal ćete primiti u obliku injekcije. Vaš liječnik će ubrizgati EXPAREL liposomal u jedan od sljedećih mjesta:

- mjesto kirurškog zahvata;
- blizu živaca koji opskrbljuju područje tijela koje je podvrgnuto kirurškom zahvatu.

Ako dobijete više lijeka EXPAREL liposomal nego što ste trebali

EXPAREL liposomal namijenjen je uporabi od strane educiranih liječnika koji će provjeriti Vaš krvni tlak, puls, brzinu disanja, stanje svijesti i nadzirati ne bi li uočio postoje li znakovi koji ukazuju na to da ste primili previše bupivakaina nakon primanja lijeka EXPAREL liposomal.

Zatražite hitnu medicinsku pomoć ako nakon primanja lijeka EXPAREL liposomal primijetite bilo koji od nuspojava navedenih u nastavku (pogledajte također dio 4. ovih uputa o lijeku). To su znakovi primanja previše bupivakaina.

- napadaji (konvulzije);
- gubitak svijesti;
- osjećaj nemira ili tjeskobe;
- poteškoće u govoru;
- omaglica ili ošamućenost;
- mučnina ili povraćanje;
- utrnulost i trnci usta i usana;
- promjene vida, sluha ili okusa;
- nevoljno drhtanje ili trzanje mišića;
- osjećaj omamljenosti, smetenosti, ili nepotpune budnosti;
- povišeni ili sniženi krvni tlak;
- ubrzan ili usporen puls.

Ako ste propustili dozu lijeka EXPAREL liposomal

Malo je vjerojatno da ćete propustiti dozu. EXPAREL liposomal će vam dati liječnik samo jednom (tijekom Vaše operacije).

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Zatražite hitnu medicinsku pomoć ako osjetite neku od sljedećih ozbiljnih nuspojava koje su prijavljene s primjenom drugih lokalnih anestetika (vidjeti dio 2.):

- neuobičajeni/nepravilni otkucaji srca, nizak krvni tlak, nesvjestica, omaglica ili ošamućenost, umor, kratkoća daha, bol u prsnom košu, srčani zastoj (simptomi reakcije srčano-krvožilnog sustava).
- nemir, tjeskoba, poteškoće s govorom, ošamućenost, mučnina ili povraćanje, utrnulost i trnce usta i usana, metalni okus, šum u ušima (tj. zvonjava u ušima), omaglica, zamagljen vid, nevoljno drhtanje ili trzanje mišića, depresija, omamljenost, napadaji (simptomi reakcije središnjeg živčanog sustava).
- koprivnjača ili osip na koži, oticanje oko očiju, lica, usana, usta ili grla, nedostatak zraka ili otežano disanje, ubrzan puls, mučnina, povraćanje, omaglica ili nesvjestica, ili vrućica (simptomi alergijske reakcije).
- blijeda ili siva/plavkasta koža, nedostatak zraka, ošamućenost ili nesvjestica, smetenost, osjećaj lupanja srca, bol u prsnom košu, nepravilni otkucaji srca, napadaji ili koma (simptomi methemoglobinemije).

Druge nuspojave mogu uključivati:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- izmijenjen osjet okusa;
- zatvor;
- mučnina ili povraćanje;
- gubitak osjeta u ustima.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- osjećaj vrućine;
- općenito nastanak modrica ili padovi;
- abnormalni rezultati krvnih pretraga;
- bol u zglobovima;
- smanjena pokretljivost ili nenamjerni/nekontrolirani pokreti tijela;
- ozljeda, bol, grčevi, trzanje ili slabost mišića;
- osjećaj pečenja;
- glavobolja;
- gubitak osjeta;
- svrbež ili iritacija kože.

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- nelagoda u trbuhu, nadimanje ili probavne tegobe;
- proljev;
- suha usta, poteškoće ili bol pri gutanju;
- svrbež unutar usta;
- višak sline u ustima;
- zimica;
- bol (u trbuhu, na mjestu rane, mišićima, preponama, šakama ili stopalima);
- oticanje gležnjeva, stopala, nogu ili zglobova;
- ukočenost zglobova;
- poremećen EKG;
- svježa krv iz anusa, obično sa stolicom;
- osjećaj umora;
- djelomična paraliza;
- otežano disanje;
- crvenilo kože ili oko mjesta rane;
- komplikacije (npr. crvenilo, oticanje, bol) mjesta rane;
- prekomjerno znojenje;
- promjena boje noktiju.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- nemogućnost mokrenja (tj. potpunog ili djelomičnog pražnjenja mjehura);
- Exparel liposomal ne djeluje.

Neke od prethodno navedenih nuspojava mogu se češće vidjeti u djece i adolescenata u dobi od 6 ili više godina.

Dodatne nuspojave vidljive u djece i adolescenata u dobi od 6 ili više godina

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- anemija.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- trnci i bockanje;
- gubitak sluha;
- ubrzano disanje;
- odgođeni oporavak od anestezije.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati EXPAREL liposomal

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice iza oznake "Rok valjanosti"/"EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

EXPAREL liposomal se može također čuvati na sobnoj temperaturi (ispod 25°C) do najviše 30 dana u zabrtvljenim, neotvorenim bočicama. Bočice se ne smiju ponovno vraćati u hladnjak.

Nakon prvog otvaranja

Kemijska i fizička stabilnost pripremljenog lijeka EXPAREL liposomal izvučenog iz bočica i prenesenog u polipropilenske štrcaljke dokazana je tijekom 48 sati kada se čuva u hladnjaku (2°C do 8°C), ili 6 sati kada se čuva na sobnoj temperaturi (ispod 25°C). S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika i ne smije biti duže od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako se otvaranje odvijalo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni za EXPAREL liposomal kada se pomiješa s drugim formulacijama bupivakaina dokazana je tijekom 24 sata pri sobnoj temperaturi (ispod 25°C). Kada se pomiješa s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom Ringerovog laktata, kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni dokazana je tijekom 4 sata kada se čuva u hladnjaku (2°C do 8°C) i pri sobnoj temperaturi (ispod 25°C). S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda razrjeđivanja isključuje rizik od kontaminacije mikrobima, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što EXPAREL liposomal sadrži

Djelatna tvar je bupivakain. Jedan ml sadrži 13,3 mg liposomskog bupivakaina u disperziji za injekciju s produljenim oslobađanjem.

Jedna bočica od 10 ml disperzije za injekciju s produljenim oslobađanjem sadrži 133 mg slobodne baze bupivakaina.

Jedna bočica od 20 ml disperzije za injekciju s produljenim oslobađanjem sadrži 266 mg slobodne baze bupivakaina.

Drugi sastojci su dieryukoilfosfatidilkolin (DEPC), dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), kolesterol za parenteralnu primjenu, trikaprilin, natrijev klorid, fosfatna kiselina i voda za injekcije.

Kako EXPAREL liposomal izgleda i sadržaj pakiranja

EXPAREL liposomal je bijela do bjelkasta disperzija za injekciju s produljenim oslobađanjem.

Dostupan je u jednokratnim staklenim bočicama od 10 ml ili 20 ml sa sivim čepom od butilne gume prekrivenim etilentetrafluoroetilenom i „flip-tear-up“ zatvaračem od aluminijske/polipropilena.

Jedno pakiranje sadrži 4 bočice ili 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Važno: Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka prije korištenja.

Jedna bočica lijeka EXPAREL liposomal namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Neotvorene bočice lijeka EXPAREL liposomal trebaju se čuvati u hladnjaku na temperaturi između 2°C i 8°C. EXPAREL liposomal se ne smije zamrzavati.

Zabrtvljene, neotvorene bočice lijeka EXPAREL liposomal mogu se također čuvati na sobnoj temperaturi (ispod 25°C) do najviše 30 dana. Bočice se ne smiju ponovno vraćati u hladnjak

Nakon prvog otvaranja

Kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni za EXPAREL liposomal izvučen iz bočica i prenesen u polipropilenske štrcaljke dokazana je tijekom 48 sati kada se čuva u hladnjaku (2°C do 8°C), ili 6 sati kada se čuva na sobnoj temperaturi (ispod 25°C). S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika i ne smije biti duže od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako se otvaranje odvijalo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni za EXPAREL liposomal kada se pomiješa s drugim formulacijama bupivakaina dokazana je tijekom 24 sata pri sobnoj temperaturi (ispod 25°C). Kada se pomiješa s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom Ringerovog laktata, kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni dokazana je tijekom 4 sata kada se čuva u hladnjaku (2°C do 8°C) i pri sobnoj temperaturi (ispod 25°C). S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda razrjeđivanja isključuje rizik od kontaminacije mikrobima, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika.

Bočice s lijekom EXPAREL liposomal treba vizualno pregledati prije primjene. Potrebno je nježno preokrenuti bočice radi resuspenzije čestica u disperziji neposredno prije izvlačenja iz bočice. Možda će biti potrebno više puta preokrenuti bočicu ako se sadržaj nataložio.

EXPAREL liposomal je namijenjen samo za jednokratnu dozu. Maksimalna doza ne smije prekoračiti 266 mg (20 ml). Preporučena doza za lokalnu infiltraciju temelji se na veličini kirurškog polja, volumenu potrebnom za pokrivanje područja i individualnim čimbenicima u bolesnika koji mogu utjecati na sigurnost amidnog lokalnog anestetika (pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

EXPAREL liposomal se može primijeniti u obliku disperzije spremne za upotrebu ili razrijeđen do najviše 0,89 mg/ml koncentracije (tj. 1:14 razrjeđivanja po volumenu) s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom Ringerovog laktata. EXPAREL liposomal se ne smije miješati ni s jednim drugim lijekom, niti razrjeđivati vodom ili drugim hipotoničnim sredstvima jer će to rezultirati narušavanjem liposomskih čestica.

EXPAREL liposomal je liposomski pripravak i nije međusobno zamjenjiv s drugim formulacijama bupivakaina. Bupivakainklorid (formulacije s trenutnim otpuštanjem) i EXPAREL liposomal mogu se primijeniti istovremeno u istoj štrcaljki sve dok omjer miligramske doze otopine bupivakaina i lijeka EXPAREL liposomal ne prelazi 1:2. Ukupna količina bupivakaina-HCl i lijeka EXPAREL liposomal primijenjenih istovremeno ne smije prekoračiti 400 mg ekvivalenata bupivakaina-HCl u odraslih. Količina bupivakaina u lijeku EXPAREL liposomal izražena je kao slobodna baza bupivakaina, stoga, prilikom izračuna ukupne doze bupivakaina za istodobnu primjenu, količina bupivakaina iz lijeka EXPAREL liposomal treba pretvoriti u ekvivalent bupivakaina-HCl množenjem doze lijeka EXPAREL liposomal faktorom 1,128.

Preporučuje se oprez kada se istodobno primjenjuju EXPAREL liposomal i bupivakain-HCl, naročito prilikom primjene u vrlo vaskulariziranim dijelovima tijela, gdje se očekuje veća sistemska apsorpcija (pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.4).

Primjena lijeka EXPAREL liposomal može uslijediti nakon primjene lidokaina nakon odgode od 20 minuta ili duže.

Kada se primijeni topikalni antiseptik, poput povidona jodiranog, potrebno je pričekati da se mjesto osuši prije primjene lijeka EXPAREL liposomal u to mjesto. EXPAREL liposomal ne smije doći u dodir s antisepticima kao što je povidon jodirani u otopini.

EXPAREL liposomal je potrebno polako ubrizgati (obično 1 do 2 ml po injekciji) pomoću igle od 25 G ili većeg promjera. Na mjestu kirurškog zahvata treba često aspirirati, kada je to klinički prikladno, tijekom primjene kako bi se provjerila prisutnost krvi i umanjio rizik od nehotične intravaskularne primjene.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.