I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml retard diszperziós injekció
EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml retard diszperziós injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

13,3 mg bupivakaint tartalmaz milliliterenként multivezikuláris liposzomális diszperzióban.

133 mg bupivakaint tartalmaz 10 ml diszperziót tartalmazó injekciós üvegenként.

266 mg bupivakaint tartalmaz 20 ml diszperziót tartalmazó injekciós üvegenként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

- 21 mg nátriumot tartalmaz 10 ml diszperziót tartalmazó injekciós üvegenként.
- 42 mg nátriumot tartalmaz 20 ml diszperziót tartalmazó injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Elhúzódó hatóanyag-leadású (retard) diszperziós injekció.

Fehér–törtfehér liposzomális vizes diszperzió.

A diszperzió 5,8–7,8 pH-jú, és izotóniás (260-330 mOsm/kg oszmolalitású).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az EXPAREL liposomal (lásd 5.1. pont):
- plexus brachialis vagy nervus femoralis blokádként javallott posztoperatív fájdalom kezelésére felnőtteknél;
- subcutan regionális anesztéziaként a kis-közepes méretű műtéti sebek okozta szomatikus posztoperatív fájdalom kezelésére felnőtteknél és 6 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az EXPAREL liposomal olyan intézményben alkalmazható, ahol szakképzett személyzet és megfelelő újraélesztő berendezés áll rendelkezésre az olyan betegek azonnali kezeléséhez, akik neurológiai vagy cardialis toxicitás jeleit mutatják.

Adagolás

Az EXPAREL liposomal ajánlott dózisa felnőtteknél és 6 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél a következő tényezőkön alapul:

- a műtéti terület nagysága
- a terület lefedéséhez szükséges mennyiség
- egyéni betegtényezők

Tilos túllépni a maximális 266 mg-os dózist (20 ml hígítatlan gyógyszer).

Subcutan regionális anesztézia (a kis-közepes méretű műtéti sebek körüli infiltráció)

- Bütyökműtéten áteső betegeknél összesen 106 mg (8 ml) EXPAREL liposomal-t alkalmaztak, amelyből 7 ml-t az osteotomiát körülvevő szövetekbe, 1 ml-t pedig a subcutan szövetbe infiltráltak.

- Haemorrhoidectomián áteső betegek esetében összesen 266 mg (20 ml) EXPAREL liposomal-t felhígítottak 10 ml fiziológiás sóoldattal összesen 30 ml-ig, majd ezt a mennyiséget felosztották hat 5 ml-es alikvotra. A befecskendezésnél az analis sphinctert óralapként tekintve egy-egy alikvotot fecskendeztek be a páros számok helyzetének megfelelően, subcutan regionális anesztézia létrehozásához.

- 6 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél az EXPAREL liposomal-t legfeljebb 4 mg/ttkg-os dózisban kell alkalmazni (a maximális mennyiségnek nem szabad meghaladnia a 266 mg-ot). Az EXPAREL liposomal beadása a használatra kész formájában vagy normál (0,9%-os) sóoldattal legfeljebb 0,89 mg/ml végleges koncentrációra hígítva (azaz 1:14 térfogatarányú hígításban) történhet. A teljes hígítási térfogat a bemetszés hosszától függ. Példák a 6.6 pontban találhatók.

Perifériás idegblokád (plexus femoralis vagy brachialis)

- Teljes térdarthroplasticán (TKA, total knee arthroplasty) áteső betegeknél összesen 266 mg (20 ml) EXPAREL liposomal-t alkalmaztak nervus femoralis blokádként.

- Teljes vállarthroplasticán vagy rotátorköpeny műtéti helyreállításán áteső betegeknél 10 ml fiziológiás sóoldattal 20 ml össztérfogatig felhígított, összesen 133 mg (10 ml) EXPAREL liposomal-t alkalmaztak plexus brachialis blokádként.

<u>Egyidejű alkalmazás egyéb helyi érzéstelenítőkkel</u>

A helyi érzéstelenítők toxikus hatása összeadódik. Figyelembe véve a helyi érzéstelenítő dózisát és az EXPAREL liposomal kiterjesztett farmakokinetikai profilját, együttes alkalmazásuk esetén körültekintően kell eljárni, monitorozva a helyi érzéstelenítők szisztémás toxicitásával kapcsolatos neurológiai és cardiovascularis hatásokat. Lásd 4.5 pont.

Az EXPAREL liposomal egy liposzomális készítmény, amely nem cserélhető fel semmilyen más bupivakain készítménnyel. A bupivakain-hidroklorid (azonnali hatóanyag-leadású készítmények) és az EXPAREL liposomal alkalmazhatók egyidejűleg ugyanabban a fecskendőben, ha a milligrammban kifejezett bupivakain-oldat dózisa és az EXPAREL liposomal dózisa közötti arány nem haladja meg az 1:2 értéket. Összekeverés esetén a felhasznált bupivakain (EXPAREL liposomal + bupivakain-hidroklorid) összmennyisége felnőtteknél nem haladhatja meg a 400 mg bupivakain-hidrokloriddal ekvivalens értéket. További információkért lásd 4.4 pont.

<u>Különleges betegcsoportok</u>

Idősek (65 éves vagy idősebb)
Idős betegeknél körültekintően kell kiválasztani az EXPAREL liposomal dózisát, mivel ismereteink szerint a bupivakaint lényegében a vesék választják ki, és a bupivakainnal szembeni toxikus reakciók kockázata magasabb lehet károsodott vesefunkciójú betegeknél. Nincs szükség a dózis módosítására, az azonban nem zárható ki, hogy egyes idősebb betegek érzékenyebbek a készítményre. (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Időseknél megnőhet az elesés kockázata.

Vesekárosodás
Ismereteink szerint a bupivakaint és metabolitjait lényegében a vesék választják ki, és a toxikus reakciók kockázata magasabb lehet károsodott vesefunkciójú betegeknél. Az EXPAREL liposomal dózisának kiválasztásakor figyelembe kell venni, ha károsodott a vesefunkció (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás
A bupivakain a májban metabolizálódik. Enyhe májkárosodásban (Child–Pugh-pontszám: 5–6) vagy közepesen súlyos májkárosodásban (Child–Pugh-pontszám: 7–9) szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. Nem áll rendelkezésre elegendő adat, amely alapján javaslatot lehetne tenni az EXPAREL liposomal súlyos (Child–Pugh-pontszám: ≥ 10) májkárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazása tekintetében. (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők
Az EXPAREL liposomal biztonságosságát és hatásosságát subcutan regionális anesztéziaként 1 évesnél idősebb, de 6 évesnél fiatalabb gyermekek esetében, valamint idegblokádként 1 évesnél idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az EXPAREL liposomal 1 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem alkalmazható, mert az újszülöttek és csecsemők éretlen hepatikus rendszere kevésbé képes metabolizálni az érzéstelenítőket.

Az alkalmazás módja

Az EXPAREL liposomal kizárólag infiltrációs vagy perineuralis alkalmazás formájában alkalmazható.

Az EXPAREL liposomal kizárólag egyadagos alkalmazásra szolgál,

Az EXPAREL liposomal-t lassan kell befecskendezni (általában 1-2 ml-t egy-egy befecskendezés alkalmával) gyakori visszaszívás mellett, amikor ez klinikailag indokolt, a vér esetleges jelenlétének kimutatására, a véletlen intravascularis befecskendezés kockázatának minimalizálása érdekében.

Az EXPAREL liposomal-t 25 G-s vagy nagyobb furatú tűvel kell beadni a liposzomális bupivakain részecskék strukturális integritásának megőrzése érdekében.

A gyógyszer beadás előtti elkészítésére vonatkozó utasításokat lásd: 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Az amidtípusú helyi érzéstelenítőkkel szembeni túlérzékenység.
- Szülészeti paracervicalis blokád a magzati bradycardia vagy halál kockázata miatt.
- Intravascularis alkalmazás.
- Intraarticularis alkalmazás (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A hatásosságot és a biztonságosságot nem igazolták abdominalis, vascularis és mellkasi nagyműtéteknél.

A helyi érzéstelenítők szisztémás toxicitása (Local Anaesthetic Systemic Toxicity; LAST)

Mivel fennáll a bupivakain alkalmazásával kapcsolatos súlyos, életveszélyes nemkívánatos reakciók kockázata, a bupivakain tartalmú készítményeket mindig megfelelően felszerelt és megfelelően

képzett személyzettel rendelkező helyen kell elvégezni, ahol azonnal kezelni lehet a neurológiai vagy kardiológiai toxicitás jeleit mutató betegeket.

A cardiovascularis és a légzési (lélegeztetés megfelelőségével kapcsolatos) vitális paramétereket, valamint a beteg tudatállapotát gondosan és folyamatosan monitorozni kell a bupivakain befecskendezését követően. A nyugtalanság, a szorongás, a beszédzavar, a szédülékenység, a száj és az ajkak zsibbadása és bizsergése, a fémes szájíz, a fülzúgás, a szédülés, a homályos látás, a remegés, az izomrángás, a depresszió vagy aluszékonyság a központi idegrendszer toxicitására utaló korai figyelmeztető jelek lehetnek.

A helyi érzéstelenítők toxikus vérkoncentrációi esetében csökken a cardialis vezetőképesség és ingerelhetőség, ami atrioventricularis blokkhoz, kamrai arrhythmiához és szívmegálláshoz vezethet, ami végzetes kimenetelű lehet. Ezenkívül a helyi érzéstelenítők toxikus vérkoncentrációi a szívizom kontraktilitását is csökkenthetik perifériás vasodilatatiót okozva, ami a szívperctérfogat és az artériás vérnyomás csökkenéséhez vezethet.

A helyi érzéstelenítők okozta neurológiai vagy cardiovascularis toxicitás miatti akut sürgősségi állapotok általában a helyi érzéstelenítők terápiás alkalmazása mellett vagy a helyi érzéstelenítő oldat véletlen intravascularis befecskendezése miatt kialakult magas plazmakoncentrációkkal kapcsolatosak (lásd 4.3 és 4.9 pont).

A bupivakain és más amidtartalmú készítmények többszöri dózisának befecskendezése jelentős mértékben megemelheti a plazmakoncentrációt minden ismételt dózissal, a hatóanyag vagy metabolitjainak lassú akkumulációja vagy a lassú metabolikus lebomlás miatt. A megemelkedett vérkoncentrációkkal szembeni tolerancia a beteg állapotától függően változik.

A forgalomba hozatal után a LAST potenciális eseteit figyelték meg. Jóllehet azoknak az eseteknek a többségében, ahol rögzítették a bekövetkezésig eltelt időt, az EXPAREL liposomal beadása és a potenciális LAST esetek bekövetkezése között kevesebb mint egy óra telt el, jelentettek kis számú olyan esetet is, ahol ez 24 óránál hosszabb idő után következett be. Nem volt korreláció megállapítható a LAST potenciális esetei és a sebészi eljárás vagy az alkalmazás módja között, azonban a LAST kockázatát növelheti az EXPAREL liposomal ismételt alkalmazása, a túladagolás, vagy más helyi érzéstelenítők egyidejű alkalmazása. (lásd 4.5 pont)

Neurológiai hatások

A központi idegrendszeri reakciókat fokozott izgatottság és/vagy depresszió jellemzi. Nyugtalanság, szorongás, szédülés, fülzúgás, homályos látás vagy remegés fordulhat elő, amelyek görcsrohamokhoz vezethetnek. A fokozott ingerlés azonban lehet átmeneti vagy akár hiányozhat is, és ilyenkor a depresszió a nemkívánatos hatás első manifesztációja. Ezt gyorsan követheti aluszékonyság, ami végül eszméletvesztéssé és légzésleállássá alakulhat. További központi idegrendszeri hatások közé tartozik a hányinger, a hányás, a hidegrázás és a pupillaszűkület. A helyi érzéstelenítők alkalmazásával kapcsolatos görcsrohamok előfordulási gyakorisága eltérő lehet az alkalmazott eljárástól és a beadott összdózistól függően.

A subcutan regionális anesztéziát („field block”) követően kialakult neurológiai hatások közé sorolható a tartós anesztézia, a paraesthesiák, a gyengeség és a bénulás, amelyek mindegyikénél előfordulhat, hogy a gyógyulás lassú vagy részleges, illetve elmarad.

Károsodott cardiovascularis funkció

A bupivakain óvatosan alkalmazandó károsodott cardiovascularis funkciójú betegeknél is, mivel ők kevésbé képesek kompenzálni a gyógyszer okozta elhúzódó atrioventricularis vezetéshez kapcsolódó funkcionális változásokat.

Májkárosodás

A bupivakain a májban metabolizálódik, ezért óvatosan alkalmazandó májbetegségben szenvedő betegeknél. A súlyos májbetegségben szenvedő betegeknél nagyobb a toxikus plazmakoncentrációk kialakulásának kockázata, mivel ezek a betegek nem képesek normálisan metabolizálni a helyi érzéstelenítőket. Közepesen súlyos és súlyos májbetegségben szenvedő betegeknél érdemes megfontolni a beteg fokozott monitorozást a helyi érzéstelenítő okozta szisztémás toxicitás tekintetében (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

A bupivakain csupán 6%-a választódik ki változatlan formában a vizelettel. Ismert, hogy a bupivakain metabolitjai nagymértékben választódnak ki a vesében. A vizelettel való kiválasztásra a húgyúti perfúzió és a vizelet pH-ját befolyásoló tényezők hatással vannak. A vizelet savasítása felgyorsítja a helyi érzéstelenítők renalis eliminációját. A helyi érzéstelenítők különböző farmakokinetikai paraméterei jelentős mértékben módosulhatnak vesebetegség, a vizelet pH-ját és a renalis véráramlást befolyásoló tényezők jelenlétében. Ezért a károsodott vesefunkciójú betegeknél magasabb lehet a gyógyszer által kiváltott toxikus reakció kialakulásának kockázata.

Allergiás reakció

Ritkán előfordulhatnak allergiás típusú reakciók a helyi érzéstelenítővel vagy a készítmény egyéb összetevőivel szembeni túlérzékenység következtében. Ezeket a reakciókat a következő jelek jellemezhetik: csalánkiütés, viszketés, erythema, angioneuroticus oedema (ideértve a gégeoedemát is), tachycardia, tüsszögés, hányinger, hányás, szédülés, ájulás, túlzott verejtékezés, megemelkedett testhőmérséklet, és esetleg anafilaktoid típusú reakciók (ideértve a súlyos hypotensiot). Beszámoltak az amidtípusú helyi érzéstelenítők gyógyszercsoport tagjai közötti keresztérzékenységről. Az allergiás tüneteket tünetileg kell kezelni.

Chondrolysis

A helyi érzéstelenítők (ideértve az EXPAREL liposomal-t) intraarticularis infúziója arthroscopiát és egyéb sebészeti eljárásokat követően ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Forgalomba hozatal utáni jelentésekben chondrolysis kialakulásáról számoltak be az ilyen infúziót kapó betegeknél.

Methaemoglobinaemia

Helyi érzéstelenítők alkalmazásával kapcsolatosan beszámoltak methaemoglobinaemia eseteiről. Habár minden betegnél fennáll a methaemoglobinaemia kockázata a 6 hónaposnál fiatalabb csecsemők, valamint a glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz-hiányban, veleszületett vagy idiopathiás methaemoglobinaemiában, cardialis vagy pulmonalis károsodásban szenvedő, illetve az egyidejűleg oxidálószerek vagy metabolitjaik hatásának (lásd 4.5 pont) kitett betegek hajlamosabbak a methaemoglobinaemia klinikai manifesztációit mutatni. Ha az ilyen betegeknél szükség van helyi érzéstelenítők alkalmazására, szoros monitorozás ajánlott a methaemoglobinaemia tüneteinek és jeleinek tekintetében.

A methaemoglobinaemia jelei és tünetei jelentkezhetnek azonnal vagy néhány órás késéssel az expozíciót követően, jellemző cyanoticus bőrelszíneződést és rendellenes vérszínt okozva. A methaemoglobinszintek folyamatosan emelkedhetnek, ezért azonnali kezelésre van szükség, a súlyosabb központi idegrendszeri és cardiovascularis mellékhatások elkerülése érdekében, ideértve a görcsrohamokat, a kómát, az arrhythmiákat és a halált. A bupivakain és minden más oxidáló hatású szer alkalmazását abba kel hagyni. A tünetek súlyosságától függően a betegek reagálhatnak a támogató kezelésre (pl. oxigénterápia, hidrálás). Súlyosabb tünetek esetében szükség lehet metilénkék-kezelésre, vércserére vagy hyperbaricusoxigén-terápiára.

Az EXPAREL liposomal-re jellemző figyelmeztetések és óvintézkedések

A bupivakain különböző gyógyszerformái biológiai szempontból nem egyenértékűek, még akkor sem, ha a milligrammban kifejezett dózis azonos. Ezért nem lehet semmilyen más bupivakain

gyógyszerforma dózisát EXPAREL liposomal dózisra konvertálni, és fordítva sem. Tilos más bupivakain-tartalmú készítményekkel helyettesíteni.

Óvatosság javasolt az EXPAREL liposomal és a bupivakain-hidroklorid egyidejű alkalmazásakor, különösen, amikor gazdag érellátású területekre adják be, ahol nagyobb mértékű szisztémás felszívódás várható. Az EXPAREL más lokális anesztetikumokkal való összekeverését nem vizsgálták gyermekeknél, és az nem ajánlott.

Klinikai vizsgálatokban nem tanulmányozták más bupivakain-gyógyszerformák EXPAREL liposomal-t követően történő alkalmazását. A klinikai helyzet alapján azonban a bupivakain-hidroklorid is alkalmazható, figyelembe véve a releváns farmakokinetikai profilokat és az adott beteggel kapcsolatos megfontolásokat. Mint minden helyi érzéstelenítő esetében, az orvosoknak értékelniük kell a helyi érzéstelenítővel kapcsolatos szisztémás toxicitás kockázatát a teljes dózis alapján a beadás idejére vonatkoztatva.

Az EXPAREL liposomal következő alkalmazásait nem vizsgálták, ezért nem javasolt az ilyen típusú érzéstelenítés vagy alkalmazási módok esetében:

- epiduralis
- intrathecalis

Az EXPAREL liposomal-t nem javasolt femoralis idegblokádhoz alkalmazni, ha a korai mobilizálás és ambulálás a beteg gyógyulási tervének részét képezi (lásd 4.7 pont). Az EXPAREL liposomal alkalmazása mellett szenzoros és/vagy motoros funkciókiesés alakulhat ki, ez azonban átmeneti, a kiesés mértéke és időtartama az injekcióbeadás helyétől és az alkalmazott dózistól függ. Klinikai vizsgálatokban megfigyelték, hogy az ideiglenes szenzoros és/vagy motoros funkciókiesés legfeljebb 5 napig tarthat.

Ismert hatású segédanyagok

Nátrium
Ez a gyógyszer 21 mg nátriumot tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként, illetve 42 mg nátriumot 20 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 1,1%, illetve 2,1%-ának felnőtteknél.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Az EXPAREL liposomal alkalmazása más helyi érzéstelenítőkkel

Az EXPAREL liposomal beadását követően 96 órán belül alkalmazott helyi érzéstelenítő hozzáadásakor figyelembe kell venni a teljes bupivakain-expozíciót.

Az EXPAREL liposomal óvatosan alkalmazandó olyan betegeknél, akik más helyi érzéstelenítőt vagy az amid típusú helyi érzéstelenítők strukturális rokonának számító hatóanyagot (pl. bizonyos antiarrhytmiás szereket, például lidokaint és mexiletint) kapnak, mivel a szisztémás toxikus hatások additívak.

Más bupivakain-készítmények
Az EXPAREL liposomal farmakokinetikájára és/vagy fizikai-kémiai tulajdonságaira kifejtett hatás koncentrációfüggő bupivakain-hidrokloriddal történő egyidejű alkalmazás esetén. Ezért a bupivakain-hidroklorid alkalmazható egyidejűleg ugyanabban a fecskendőben, ha a milligrammban kifejezett bupivakain-hidroklorid-oldat dózisa és az EXPAREL liposomal dózisa közötti arány nem haladja meg az 1:2 értéket. Az egyidejűleg beadott bupivakain-hidroklorid és az EXPAREL liposomal összmennyisége felnőtteknél nem haladhatja meg a 400 mg bupivakain-hidrokloriddal ekvivalens értéket (lásd 4.4 és 6.6 pont).

Bupivakaintól eltérő helyi érzéstelenítők
Az EXPAREL liposomal-t kizárólag bupivakainnal keverve szabad alkalmazni, mivel kimutatták, hogy lidokainnal, ropivakainnal vagy mepivakainnal történő összekeverés a bupivakain azonnali felszabadulását okozta a gyógyszerbeviteli rendszer multivesicularis liposzómáiból. Amikor az EXPAREL liposomal-t lidokainnal keverik össze, a lidokain a liposzómákhoz kötődik, azonnal kiszorítva és felszabadítva a bupivakaint. A bupivakain kiszorítása megakadályozható, ha az EXPAREL liposomal-t legalább 20 perccel a lidokain beadása után alkalmazzák. Nem állnak rendelkezésre adatok más helyi érzéstelenítők az EXPAREL liposomal előtti alkalmazásának támogatására.

Oxidáló hatású gyógyszerek

A helyi érzéstelenítőket kapó betegeknél fokozott lehet a methaemoglobinaemia kialakulásának kockázata, ha egyidejűleg ki vannak téve a következő oxidáló tulajdonságú gyógyszerek hatásának:

- Nitrátok/nitritek – nitroglicerin, nitroprusszid, nitrogén-monoxid, dinitrogén-oxid
- Helyi érzéstelenítők – benzokain, lidokain, bupivakain, mepivakain, tetrakain, prilokain, prokain, artikain, ropivakain
- Tumorellenes szerek – ciklofoszfamid, flutamid, raszburikáz, izofamid, hidroxikarbamid
- Antibiotikumok – dapszon, szulfonamidok, nitrofurantoin, para-amino-szalicilsav
- Malériaellenes gyógyszerek – klorokin, primakin
- Antikonvulzív gyógyszerek – fenitoin, nátrium-valproát, fenobarbitál
- Egyéb gyógyszerek – acetaminofen, metoklopramid, szulfonamidok (pl. szulfaszalazin), kinin

Egyéb gyógyszerek

Lokális fertőtlenítőszer, pl. povidon-jód alkalmazása esetén, hagyni kell azt megszáradni, mielőtt az EXPAREL liposomal-t alkalmaznák a területen. Az EXPAREL liposomal nem érintkezhet a povidon-jód oldathoz hasonló fertőtlenítőszerekkel (lásd még 6.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A bupivakain terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reproduktív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Az EXPAREL liposomal alkalmazása nem javallt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

A bupivakain és metabolitja, a pipekolo-xilidid, alacsony koncentrációban vannak jelen az anyatejben. Nem áll rendelkezésre információ a gyógyszer szoptatott csecsemőre vagy a tejtermelésre kifejtett hatására vonatkozóan. A szoptatott csecsemőket érintő súlyos mellékhatások lehetősége miatt az EXPAREL liposomal alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a terápia előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Nincsenek klinikai adatok az EXPAREL liposomal termékenységre kifejtett hatásáról.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A bupivakain nagymértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket előzetesen tájékoztatni kell arról, hogy a bupivakain liposzomális

diszperzió ideiglenes érző- vagy motoros funkciókiesést okozhatnak. Az EXPAREL liposomal hatására kialakuló lehetséges szenzoros és/vagy motoros funkciókiesés ideiglenes és mértéke, valamint időtartama változó, az injekcióbeadás helyétől, az alkalmazás módjától (subcutan regionális anesztézia vagy idegblokád) és az alkalmazott dózistól függően. A klinikai vizsgálatokban megfigyeltek alapján a funkciókiesések legfeljebb 5 napig tarthatnak.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatokban az EXPAREL liposomal-lel kapcsolatosan kialakuló leggyakoribb mellékhatások (≥ 5%) a dysgeusia (6,0%) és az oralis hypaesthesia (6,5%) voltak.

Az EXPAREL liposomal-lel kapcsolatos legfontosabb súlyos mellékhatások szisztémás toxikus reakciók voltak. A szisztémás toxikus reakciók általában röviddel a bupivakain beadása után, de egyes esetekben később jelentkeznek. Az EXPAREL liposomal okozta központi idegrendszeri súlyos szisztémás toxicitás konvulziókhoz vezethet (< 0,001% forgalomba hozatal utáni adatok alapján). Az EXPAREL liposomal okozta súlyos cardialis toxicitás súlyos dysrhythmiához (0,7%-ban a klinikai vizsgálatok adatai alapján), súlyos hypotoniához (0,7%-ban a klinikai vizsgálatok adatai alapján) és/vagy szívmegálláshoz vezethet (< 0,001%-ban a forgalomba hozatal utáni adatok alapján).

A mellékhatások táblázatos felsorolása felnőtteknél

A klinikai vizsgálatokból származó és a forgalomba hozatal utáni felügyelet során felnőtteknél megfigyelt, az EXPAREL liposomal-lel kapcsolatos mellékhatások az alábbi 1. táblázatban kerülnek bemutatásra a MedDRA szervrendszerek szerinti csoportosításban, gyakoriság szerint. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 – < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000), nagyon ritka (< 1/10 000) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat Felnőtteknél megfigyelt mellékhatások táblázata

Szervrendszer-kategória	Gyakoriság	Mellékhatások
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem ismert	Hypersensitivitas
Pszichiátriai kórképek	Ritka	Zavart állapot, szorongás
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Ízérzés zavara
	Nem gyakori	Motoros dysfunctio, sensoros kiesés, szédülés, somnolentia, hypaesthesia, égő érzés, fejfájás
	Ritka	Syncope, monoplegia, presyncope, lethargia
	Nem ismert	Görcsroham, paresis
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Ritka	Látáscsökkenés, homályos látás
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Ritka	Diplacusis
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nem gyakori	Bradycardia, tachycardia
	Ritka	Pitvarfibrillatio, tachyarrhythmia, sinus tachycardia
	Nem ismert	Szívleállás
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori	Hypotensio
	Ritka	Hypertensio, kipirulás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Ritka	Apnoe, hypoxia, atelectasia, nehézlégzések, oropharyngealis fájdalom
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Hányás, obstipatio, oralis hypaesthesia, nausea
	Ritka	Haematochezia, dysphagia, abdominalis distensio, hasi diszkomfortérzés, gyomortáji fájdalom, hasmenés, fokozott

Szervrendszer-kategória	Gyakoriság	Mellékhatások
		nyáltermelés, száraz száj, dyspepsia, száj viszketése, oralis paraesthesia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Urticaria, lokalizált vagy általános viszketés, bőrirritáció
	Ritka	Gyógyszer kiütés, hyperhidrosis, erythemák, kiütések, köröm elszíneződése
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Csökkent mobilitás, izomgyengeség, izomgörcsök, izomrángatódzás, arthralgia
	Ritka	Ízületi duzzanat, lágyéki fájdalom, ízületi merevség, musculoskeletalis mellkasi fájdalom, végtagfájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nem ismert	Húgyúti retentio
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nem gyakori	Pyrexia
	Ritka	Perifériás duzzanat, nem cardialis eredetű mellkasi fájdalom, hidegrázás, melegségérzés, fájdalom az injectio helyén, fájdalom
	Nem ismert	A hatásosság hiánya
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nem gyakori	Emelkedett kreatininvérszint, emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint
	Ritka	Elektrokardiogram ST-szakasz-emelkedés, emelkedett májenzimszintek, emelkedett fehérvérsejtszám
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Nem gyakori	Contusio, beavatkozás utáni oedema, elesés
	Ritka	Izomsérülés, seroma, sebszövődmény, erythema az incisio helyén, beavatkozás okozta fájdalom
	Nem ismert	Helyi érzéstelenítők szisztémás toxicitása (LAST)

A mellékhatások táblázatos felsorolása gyermekeknél

A klinikai vizsgálatokból származó és a forgalomba hozatal utáni felügyelet során gyermekeknél megfigyelt, az EXPAREL liposomal-lel kapcsolatos nemkívánatos reakciók az alábbi 2. táblázatban kerülnek bemutatásra a MedDRA szervrendszerek szerinti csoportosításban, gyakoriság szerint. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 – < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000), nagyon ritka (< 1/10 000) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat Gyermekeknél megfigyelt mellékhatások táblázata

Szervrendszer-kategória	Gyakoriság	Mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Anaemia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Hypersensitivitas
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Szorongás
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Hypaesthesia, paraesthesia, égő érzés, szédülés, ízérzés zavara és syncope
	Nem ismert	Somnolentia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Látáskárosodás, látás homályos
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Gyakori	Hypoacusis
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori	Tachycardia
	Gyakori	Bradycardia
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hypotensio
	Gyakori	Hypertensio

Szervrendszer-kategória	Gyakoriság	Mellékhatások
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	Nehézlégzés, tachypnoea
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Vomitus, obstipatio, nausea
	Gyakori	Hasi fájdalom, hasmenés, oralis hypoaesthesia, dyspepsia
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Viszketés
	Gyakori	Kiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Izomrángatódzás
	Gyakori	Musculoskeletalis mellkasi fájdalom, végtagfájdalom, izomgyengeség, izomgörcsök
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Mellkasi fájdalom, pyrexia
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Gyakori	Késői ébredés anaesthesiából, seroma, elesés
	Nem ismert	Helyi érzéstelenítők szisztémás toxicitása (LAST)

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek

Az önmagában vagy más helyi érzéstelenítővel kombinációban alkalmazott EXPAREL liposomal-lel kapcsolatos túladagolást ritkán jelentettek. A helyi érzéstelenítők magas vérkoncentrációi esetén szisztémás toxikus reakciók fordulhatnak elő, amelyek elsősorban a központi idegrendszert és a cardiovascularis rendszert érintik. A jelentett túladagolási esetek mintegy 30%-ban társultak mellékhatásokkal.

A túladagolás tünetei és jelei közé tartozhatnak a KIR tünetek (perioralis paraesthesia, szédülés, dysarthria, zavartság, mentális tompultság, szenzoros és vizuális zavarok, és végül konvulziók) és a cardiovascularis hatások (amelyek a hypertensiótól és tachycardiától myocardialis depresszióig, hypotensióig, bradycardiáig és asystoléig terjednek).

A túladagolás kezelése

A helyi érzéstelenítő túladagolására utaló első jelek jelentkezésekor oxigént kell alkalmazni.

Az első lépés a konvulziók kezelésében, hypoventilatio vagy apnoe esetében is, az azonnali légútbiztosítás és asszisztált vagy kontrollált gépi lélegeztetés oxigénnel és olyan lélegeztetőrendszerrel, amely képes azonnali pozitív légúti nyomást biztosítani maszkon keresztül. A lélegeztetéssel kapcsolatos fenti intézkedések foganatosítása után közvetlenül, fel kell mérni a keringés megfelelőségét, figyelembe véve, hogy a konvulziók kezelésére alkalmazott gyógyszerek néha keringésdepressziót okoznak intravénás alkalmazás esetén. Ha a konvulziók továbbra is fennállnak a megfelelő légzéstámogatás ellenére, és ha a keringés állapota ezt lehetővé teszi, ultrarövid hatású barbiturát (pl. tiopental vagy tiamilal) vagy benzodiazepin (pl. diazepam) alkalmazható intravénásan kis lépésekben. A keringésdepresszió támogató kezeléséhez szükség lehet folyadékok intravénás beadására és adott esetben vasopressor alkalmazására a klinikai helyzet függvényében (pl. efedrin alkalmazására a szívizom kontraktilis erejének fokozása érdekében).

Azonnali kezelés hiányában a konvulziók és a cardiovascularis depresszió egyaránt vezethetnek hypoxiához, acidosishoz, bradycardiához, dysrhythmiákhoz és szívmegálláshoz. Szívmegállás esetén standard cardiopulmonalis resuscitatiós eljárást kell alkalmazni.

Indokolt lehet az endotrachealis intubatio és gyógyszerek alkalmazása, oxigénmaszkon keresztül történő kezdeti alkalmazását követően, ha az orvos nehézségekbe ütközik a légútbiztosítás tekintetében, vagy ha tartós (asszisztált vagy kontrollált) légzéstámogatás indikált.

Néhány forgalomba hozatal utáni esetben lipidemulziót alkalmaztak a túladagolás kezelésére.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Érzéstelenítők, amidok, ATC kód: N01BB01

Hatásmechanizmus

A bupivakain kémiailag és farmakológiailag rokona az amidtípusú helyi érzéstelenítőknek. A mepivakain homológja és kémiailag rokonságban áll a lidokainnal.

A helyi érzéstelenítők blokkolják az idegi impulzusok generálását és vezetését, feltehetően az elektromos ingerlés idegi küszöbének növelésével, az idegi impulzus terjedésének lelassításával és az akciós potenciál emelkedése mértékének csökkentésével.

Farmakodinámiás hatások

A helyi érzéstelenítők szisztémás felszívódása cardiovascularis és központi idegrendszeri hatásokhoz vezet. Normál terápiás dózisok és alkalmazási módok mellett elért vérkoncentrációk esetében a cardialis vezetés, ingerelhetőség, refrakteritás, kontraktilitás és perifériás vascularis rezisztencia minimális. A helyi érzéstelenítők toxikus vérkoncentrációi esetében azonban csökken a cardialis vezetőképesség és ingerlehetőség, ami atrioventricularis blokkhoz, kamrai arrhythmiákhoz és szívmegálláshoz vezethet, és ez végzetes kimenetelű lehet. Ezenkívül a helyi érzéstelenítők toxikus vérkoncentrációi a szívizom kontraktilitását is csökkenthetik perifériás vasodilatiót okozva, ami a szívperctérfogat és az artériás vérnyomás csökkenéséhez vezethet.

A bupivakain toxicitással járó plazmaszintjei eltérőek lehetnek. Habár 2000–4000 ng/ml koncentrációk esetében jelentették a bupivakain-toxicitásra utaló, korai szubjektív KIR tünetek jelentkezését, toxicitási tüneteket már 800 ng/ml-es szintek mellett is jelentettek.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A hatásosságot igazoló klinikai vizsgálatok
Az EXPAREL liposomal hatásosságát négy kettős vak, kontrollos klinikai vizsgálatban értékelték, amelyekbe közepesen súlyos vagy súlyos akut fájdalomban (a fájdalom intenzitása ≥ 4 egy 0-tól 10-ig terjedő skálán) szenvedő 703 beteget vontak be. A vizsgálatban az akut fájdalmat értékelték 24 órán át, bütyökműtét után, 48 órán át teljes vállarthroplastica/ rotátorköpeny műtéti helyreállítása után, valamint 72 órán át haemorrhoidectomia és teljes térdarthroplastica után. A 703 beteg közül 352-en EXPAREL liposomal-kezelést kaptak, 351-en pedig placebót. A betegek a műtét típusához megfelelő neműek voltak (férfi/nő arány = 329/374), az átlagéletkor 53,4 év volt (tartomány: 18–88 év [23,2%-ban (n = 163) 65 évesek vagy idősebbek, 6,3%-ban (n = 44) pedig 75 évesek vagy idősebbek (vagyis idősek) voltak]), a BMI 27,9 kg/m^2 volt (tartomány: 18,7–43,9), és a betegek túlnyomórészt (82,9%) a fehérbőrű rasszhoz tartoztak. Az összes pivotális vizsgálat esetében az elsődleges végpont a fájdalomintenzitási pontszám görbe alatti területe (AUC) volt. Sürgősségi fájdalomterápia

rendelkezésre állt az összes vizsgálatban, és egyénre szabott volt, a műtét típusa, valamint a vizsgálat lefolytatásakor érvényes klinikai gyakorlat függvényében.

3. táblázat III. fázisú klinikai vizsgálatok főbb, fájdalommal kapcsolatos végponti eredményeinek összefoglalása

Vizsgálat / Műtét típusa	EXPAREL liposomal dózis (n) / Kontroll (n)	Elsődleges végpont	Kezelések közti különbség (95%-os CI)	*p*-érték[a]
Helyi érzéstelenítési klinikai vizsgálatok főbb, fájdalommal kapcsolatos végponti eredményeinek összefoglalása				
Subcutan regionális anesztézia / haemorrhoidectomia	266 mg (94) / placebo (93)	AUC NRS-R_{0-72}	–61 (–90, –31)	< 0,0001
Subcutan regionális anesztézia / bütyökműtét	106 mg (97) / placebo (96)	AUC NRS-R_{0-24}	-22 (-35, -10)	0,0005
Regionális érzéstelenítési klinikai vizsgálatok főbb, fájdalommal kapcsolatos végponti eredményeinek összefoglalása				
Femoralis idegblokád / TKA[b]	266 mg (92) / placebo (91)	AUC NRS-R_{0-72}	-96,5 (-144, -49)	< 0,0001
Plexus brachialis idegblokád / TSA/RCR	133 mg (69) / placebo (71)	AUC VAS_{0-48}	-118 (-151, -84)	< 0,0001

[a]: noninferioritási *p*-érték; b: A TKA vizsgálat egy kombinált II. fázisú (1. rész) és III. fázisú (2. rész) klinikai vizsgálat volt. Itt csak a III. fázis eredményei vannak feltüntetve.
AUC: area under the curve (görbe alatti terület); NRS-R: numeric rating scale at rest (numerikus értékelőskála nyugalmi helyzetben); TKA: total knee arthroplasty (teljes térdarthroplastica); IR: immediate-release bupivacaine (azonnali hatóanyag-leadású bupivakain); VAS: vizuális analóg skála; TSA: total shoulder arthroplasty (teljes vállarthroplastica); RCR: rotator cuff repair (rotátorköpeny műtéti helyreállítása);
(n): alanyok száma.

4. táblázat III. fázisú klinikai vizsgálatok főbb, opioiddal kapcsolatos végponti eredményeinek összefoglalása

Blokád típusa / Műtét típusa	EXPAREL liposomal dózis (n) / Kontroll	Sürgősségi opioid használata	Opioidmentes alanyok
Helyi érzéstelenítési klinikai vizsgálatok főbb, opioiddal kapcsolatos végponti eredményeinek összefoglalása			
Subcutan regionális anesztézia / haemorrhoidectomia	266 mg / placebo	Mértani LS középérték: 9,9 vs 18,2 MME (a mértani LS középérték-arány 45%-os csökkenése 72 óra alatt; *p* = 0,0006)	Opioidmentes 72 óra alatt: (26/94) az EXPAREL liposomal-karban vs (9/93) a placebokarban (*p*=0,0007)
Subcutan regionális anesztézia / bütyökműtét	106 mg / placebo	LS középérték: 3,8 vs 4,7 tabletta (a 24 óra alatt alkalmazott Percocet tabletták (5 mg oxikodon / 325 mg paracetamol) átlagos	Opioidmentes 24 óra alatt: (7/97) az EXPAREL liposomal-karban vs (1/96) a

Blokád típusa / Műtét típusa	EXPAREL liposomal dózis (n) / Kontroll	Sürgősségi opioid használata	Opioidmentes alanyok
		számának 19%-os csökkenése; p = 0,0077)	placebokarban (p = 0,040)
Regionális érzéstelenítési klinikai vizsgálatok főbb, opioiddal kapcsolatos végponti eredményeinek összefoglalása			
Femoralis idegblokád[a] /TKA	266 mg / placebo	Mértani LS középérték: 93,2 vs 122,1 MME (a mértani LS középérték-arány 26%-os csökkenése 72 óra alatt; p = 0,0016)	Egyik csoportban sem voltak opioidmentes alanyok 72 óra múlva
Plexus brachialis idegblokád / TSA/RCR	133 mg / placebo	LS középérték: 25,0 vs 109,7 MME (a mértani LS középérték-arány 77%-os csökkenése 48 óra alatt; p < 0,0001)	Opioidmentes 48 óra alatt: (9/69) az EXPAREL liposomal-karban vs (1/71) a placebokarban (p = 0,008)

[a]: A TKA vizsgálat egy kombinált II. fázisú (1. rész) és III. fázisú (2. rész) klinikai vizsgálat volt.
TKA: total knee arthroplasty (teljes térdarthroplastica); TSA: total shoulder arthroplasty (teljes vállarthroplastica); RCR: rotator cuff repair (rotátorköpeny műtéti helyreállítása); MME = Methods-of-Moments (momentumok módszere); LS = Least square (legkisebb négyzet).

Az EXPAREL liposomal-lel végzett subcutan regionális anesztézia és perifériás idegblokád klinikai vizsgálataiban részt vevő 1645 beteg közül 469 beteg 65 éves vagy idősebb, 122 beteg pedig 75 éves vagy idősebb volt.
Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az EXPAREL liposomal vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően posztoperatív érzéstelenítés esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

A 6 éves vagy idősebb gyermekeknél subcutan regionális anesztéziaként alkalmazott EXPAREL biztonságosságát és farmakokinetikai tulajdonságait a 319-es vizsgálatból származó adatok támasztják alá; ez a III. fázisú, multicentrikus nyílt vizsgálat az infiltráció formájában alkalmazott EXPAREL-t értékelte a gerincműtéten áteső, 12 évesnél idősebb, de 17 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél (1. csoport, n = 61), valamint a gerinc- vagy cardiothoracicus műtéten áteső, 6 évesnél idősebb, de 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél (2. csoport, n = 34). Az 1. csoportban a betegeket 1:1-hez arányban egyszeri 4 mg/ttkg-os EXPAREL dózisra (maximum 266 mg) vagy 2 mg/ttkg-os bupivakain HCl dózisra (maximum 175 mg) randomizálták. A 2. csoportban minden beteg egy 4 mg/ttkg-os EXPAREL dózist (maximum 266 mg) kapott. A vizsgálat elsődleges célkitűzése az EXPAREL farmakokinetikai tulajdonságainak értékelése volt 6 éves és idősebb gyermekeknél.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az EXPAREL liposomal multivesicularis liposzomális gyógyszerbeviteli rendszerbe zárt bupivakain. Alkalmazásakor a bupivakain lassan, hosszabb időszak alatt szabadul fel a liposzómákból.

Felszívódás

Az EXPAREL liposomal alkalmazásának hatására szisztémás bupivakain-plazmaszintek mutathatók ki a lokális infiltráció után 96 órán keresztül és az idegblokád után 120 órán keresztül. Általában elmondható, hogy a lokális infiltrációhoz képest a perifériás idegblokád hosszabb ideig mutatott szisztémás bupivakain-plazmaszinteket. Az EXPAREL liposomal alkalmazását követően a szisztémás bupivakain-plazmaszintek nem mutattak korrelációt a lokális hatásossággal. A bupivakain szisztémás

felszívódásának sebessége a teljes beadott gyógyszermennyiségtől, az alkalmazás módjától és a beadási hely érellátásától függ.

Az EXPAREL liposomal reprezentatív dózisaira jellemző farmakokinetikai paraméterek leíró statisztikáját subcutan regionális anesztézia és perifériás idegblokád útján, felnőtteknél történő alkalmazás esetén lásd az 5., illetve a 6. táblázatban.

5. táblázat A bupivakain farmakokinetikai paramétereinek összefoglalása egyszeri EXPAREL liposomal dózisok subcutan regionális anesztézia útján történő alkalmazását követően felnőtteknél

Paraméterek	**Alkalmazás műtéti területen**	
	Bütyökműtét 106 mg (8 ml)	**Haemorrhoidectomia 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)
$t_{½}$ (h)	34 (17)	24 (39)

AUC_{0-t} = a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület, a 0. időponttól a legutóbbi mérhető koncentráció időpontjáig; AUC_{inf} = a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület, a 0. időponttól a végtelenig extrapolálva
C_{max} = maximális plazmakoncentráció; t_{max} = a C_{max} eléréséhez szükséges idő; $t_{1/2}$ = látszólagos terminális eliminációs felezési idő.

6. táblázat A bupivakain farmakokinetikai paramétereinek összefoglalása egyszeri EXPAREL liposomal dózisok perifériás idegblokád útján történő alkalmazását követően felnőtteknél

Paraméterek	**Perifériás idegblokád (műtét)**			
	Femoralis idegblokád (teljes térdarthroplastica)		**Plexus brachialis idegblokád (teljes vállarthroplastica)**	
	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 (7870)	22 099 (11 137)	11 426,28 (7855)	28 669,07 (13205)
$AUC_{(inf)}$ (h×ng/ml)	18 452 (12 092)*	34 491 (5297)*	12 654,57 (8031)	28 774,03 (13 275)
$t_{½}$ (h)	29,0 (24)*	18,2 (6)*	11 (4)	15 (6)

AUC_{0-t} = a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület, a 0. időponttól a legutóbbi mérhető koncentráció időpontjáig; AUC_{inf} = a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület, a 0. időponttól a végtelenig extrapolálva
C_{max} = maximális plazmakoncentráció; t_{max} = a C_{max} eléréséhez szükséges idő; $t_{1/2}$ = látszólagos terminális eliminációs felezési idő.

Eloszlás

Az EXPAREL liposomal esetében a bupivakain komplex mechanizmus révén szabadul fel a liposzomális mátrixból, ami a barrier lipidmembránok átrendezésével és a gyógyszer hosszú ideig tartó következményes diffúziójával jár. Miután a bupivakain felszabadult az EXPAREL liposomal-ből és szisztémásan felszívódott, az eloszlása várhatóan azonos lesz, mint a bupivakain-hidroklorid bármely oldatos gyógyszerformája esetében.

A bupivakain bizonyos mértékben eloszlik az összes testszövetben, magas koncentrációt érve el az olyan gazdagon perfundált szervekben, mint amilyen például a máj, a tüdő, a szív és az agy. A diffúzió

sebességét és mértékét a plazmafehérje-kötődés mértéke, az ionizáció mértéke és a zsíroldékonyság mértéke szabályozza. A bupivakain magas fehérjekötődési kapacitással (95%) rendelkezik. Főként az alfa-1 savas glikoproteinhez kötődik, illetve az albuminhoz is, magasabb koncentrációk mellett. A bupivakain koncentrációfüggő módon kötődik a plazmafehérjékhez. A szakirodalomban a bupivakain esetében 0,37-es hepatikus extrakciós rátáról számolnak be iv. alkalmazást követően. A bupivakainra vonatkozóan 73 l-es eloszlási térfogatról számoltak be egyensúlyi állapotban.

Metabolizmus

A bupivakainhoz hasonló amidtípusú helyi érzéstelenítők elsősorban a májban metabolizálódnak glükuronsavval történő konjugáció révén. A bupivakain nagymértékben metabolizálódik, amit az is igazol, hogy az anyavegyület a vizeletben minimális mennyiségben található meg. A bupivakain fő metabolitja a pipekolil-xilidin (PPX). A bupivakain körülbelül 5%-a alakul át PPX metabolittá. Kimutatták, hogy a PPX kialakulásában részt vevő elsődleges májenzim a májmikroszómák segítségével működő CYP3A4, bár a CYP2C19 és a CYP2D6 is szerepet játszanak kisebb mértékben. Az aromás gyűrű hidroxilációja szintén fontos metabolikus útvonal, amely kevésbé fontos metabolitok képződéséhez vezet. A liposzóma lipidkomponensei feltehetően hasonló metabolikus útvonalat követnek mint a természetesen előforduló lipidek.

Elimináció

A legtöbb helyi érzéstelenítő és metabolitjaik esetében a vese a fő kiválasztó szerv. A bupivakain csupán 6%-a választódik ki változatlan formában a vizelettel. A helyi érzéstelenítők különböző farmakokinetikai paraméterei jelentős mértékben módosulhatnak vesebetegség, a vizelet pH-t és a renalis véráramlást befolyásoló tényezők jelenlétében. Ez alapján a klinikusoknak óvatosan kell eljárniuk bármely helyi érzéstelenítő (az EXPAREL liposomal-t is ideértve) alkalmazásakor vesebetegségben szenvedő betegeknél. Az EXPAREL liposomal-lel végzett klinikai vizsgálatokon alapuló populációs farmakokinetikai modellekben a látszólagos clearance értéke a sebinfiltrációs vizsgálatokban megállapított 22,9 l/h és a regionális anesztéziában mért 10,6 l/h közötti volt, és ez a flip-flop kinetika miatt a felszívódás mértékét tükrözi.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők
A bupivakain farmakokinetikai profiljai az EXPAREL egyadagos subcutan regionális anesztéziaként való alkalmazása után hasonló volt a gyermekeknél és serdülőknél, illetve a hasonló műtéten áteső felnőtteknél. A 7. táblázat ismerteti a bupivakain farmakokinetikai paramétereinek az összefoglalóját az EXPAREL subcutan regionális anesztéziaként való alkalmazása esetén a gerinc- vagy cardiothoracicus műtéten áteső, 6 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél.

7. táblázat A bupivakain farmakokinetikai paramétereinek összefoglalása az EXPAREL és bupivakain HCl alkalmazása esetén

Vizsgálat száma	Populáció	Vizsgálati készítmény (dózis)	Globális C_{max} (ng/ml)	Globális T_{max} (óra)	AUC $_{(0-t)}$ (ng×h/ml)	AUC $_{(0-inf)}$ (ng×h/ml)
			Átlag (SD)	Medián (min, max)	Átlag (SD)	Átlag (SD)
Gerincműtétek						
319	1. csoport: 12 - <17 év (N = 16)	EXPAREL 4 mg/ttkg	357 (121)	1,1 (0,3; 26,1)	9043 (3763)	14 246 (9119)
	1. csoport: 12 - <17 év (N = 15)	Bupivakain 2 mg/ttkg	564 (321)	0,9 (0,3; 2,5)	5233 (2538)	5709 (3282)
	2. csoport: 6 - <12 év (N = 2)	EXPAREL 4 mg/ttkg	320 (165)	7,4 (2,4; 12,3)	10 250 (5957)	11 570 (7307)
Cardiothoracicus műtétek						
319	2. csoport: 6 - <12 év (N = 21)	EXPAREL 4 mg/ttkg	447 (243)	22,7 (0,2; 54,5)	16 776 (7936)	26 164 (28 038)

Idősek
Idegblokádos és sebinfiltrációs klinikai vizsgálatokon alapuló populációs farmakokinetikai modellekben a clearance körülbelül 29%-os csökkenését figyelték meg az idősebb betegeknél. Ezt nem tekintették klinikailag relevánsnak.

Májkárosodás
A májbetegség jelentős mértékben módosíthatja a helyi érzéstelenítők különböző farmakokinetikai paramétereit. Egy klinikai vizsgálatban, amelyben EXPAREL liposomal-t alkalmaztak enyhe és közepesen súlyos májbetegségben szenvedő betegeknél, kimutatták, hogy ezeknél a betegeknél nincs szükség dózismódosításra. A bupivakainhoz hasonló, amidtípusú helyi érzéstelenítőkkel kapcsolatos ismeretek alapján azonban az orvosoknak figyelembe kell venniük, hogy a májbetegségben, különösen súlyos májbetegségben szenvedő betegek érzékenyebbek lehetnek az amidtípusú helyi érzéstelenítők potenciális toxikus hatásával szemben.

Vesekárosodás
Az idegi blokádhoz alkalmazott EXPAREL liposomal-lel kapcsolatos klinikai vizsgálati adatok populációs farmakokinetikai elemzése során kimutatták, hogy a készítmény nincs hatással az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásra. Az EXPAREL liposomal hatását súlyos vesekárosodásban szenvedő alanyoknál nem vizsgálták.

Populációs farmakokinetika
A perifériás idegblokád populációs farmakokinetikai elemzése alapján az életkor, a nem, a testtömeg és rassz nem volt klinikailag jelentős hatással az EXPAREL liposomal farmakokinetikai paramétereire.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A bupivakain karcinogén potenciálját eddig nem mérték fel hosszú távú állatkísérletekben. A bupivakain mutagén potenciálját nem határozták meg.

A bupivakain átjut a placentán. A bupivakain fejlődési toxicitást okozott a vemhes patkányoknál és nyulaknál, klinikailag releváns dózisokban történő subcutan alkalmazás során. Nyulaknál az embriofoetalis halálozás fokozódása, patkányoknál pedig csökkent utódtúlélés volt megfigyelhető. A bupivakain fertilitásra kifejtett hatását nem vizsgálták.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

dierukoil-fosztfatidil-kolin (DEPC)
dipalmitoil-fosztfatidil-glicerol (DPPG)
parenteralis alkalmazáshoz való koleszterin
trikaprilin
nátrium-klorid
foszforsav
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

Az EXPAREL liposomal-t tilos vízzel vagy egyéb hypotoniás szerekkel hígítani, mivel ez a liposzomális részecskék szétbomlásához vezet.

Erőteljes interakciót figyeltek meg a lokális fertőtlenítőszerek, mint például a povidon-jód és az EXPAREL liposomal között, az oldatok összekeverése esetén. Ez a fertőtlenítőszerek, a lipidekkel való interakció során megnyilvánuló felületaktív természetéből fakad. Ha azonban a lokális fertőtlenítőszereket hagyják megszáradni a bőr felszínén történő alkalmazást követően az EXPAREL liposomal lokális alkalmazása előtt, a normál klinikai gyakorlatban nem várható semmilyen interakció (lásd 4.5 pont).

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üvegek: 2 év.

<u>Az első felbontás után</u>

Kimutatták, hogy az injekciós üvegekből polipropilén fecskendőkbe kiszívott liposzomális EXPAREL liposomal 48 órán át őrzi meg kémiai és fizikai stabilitását a felhasználás során, ha hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C-on) tárolják, illetve 6 órán át, ha szobahőmérsékleten (25 °C alatt) tárolják. Mikrobiológiai szempontból a terméket azonnal fel kell használni. Amennyiben a felhasználás nem történik meg azonnal, a felhasználás előtti tárolási időkért és körülményekért a felhasználó a felelős, és ez nem haladhatja meg a 24 órát 2 °C – 8 °C-on, kivéve, ha a felnyitás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt.

<u>Hígítás után</u>

Kimutatták, hogy a más bupivakain-készítményekkel összekevert EXPAREL liposomal kémiai és fizikai stabilitását a felhasználás során szobahőmérsékleten (25 °C alatt) 24 órán keresztül őrzi meg. Azt is kimutatták, hogy sóoldattal (9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú NaCl vagy laktátos Ringer-oldattal) összekeverve kémiai és fizikai stabilitását a felhasználás során 4 órán keresztül őrzi meg, ha hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C-on) vagy szobahőmérsékleten (25 °C alatt) tárolják. Mikrobiológiai szempontból a terméket azonnal fel kell használni, kivéve, ha a hígítás módja kizárja a mikrobiális szennyeződés kockázatát. Amennyiben a felhasználás nem történik meg azonnal, a felhasználás előtti tárolási időkért és körülményekért a felhasználó a felelős.

6.4 Különleges tárolási előírások

Bontatlan injekciós üvegek: Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A felbontatlan injekciós üvegek legfeljebb 30 napig tárolhatók szobahőmérsékleten (25 °C alatt) is. Az injekciós üvegeket tilos újra lehűteni.

A gyógyszer első felbontás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 ml-es vagy 20 ml-es, egyszer használatos, I-es típusú injekciós üvegek, etilén-tetrafluoretilénnel fedett, szürke butilgumi dugóval és alumínium/polipropilén felpattintható lezárással.

4 vagy 10 injekciós üveget tartalmazó csomagolásban kapható.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az EXPAREL liposomal injekciós üvegek kizárólag egyszeri használatra szolgálnak.

Az EXPAREL liposomal injekciós üvegek tartalmát vizuálisan ellenőrizni kell beadás előtt. Az injekciós üvegeket, kiszívás előtt közvetlenül többször finoman meg kell fordítani a részecskék diszperzióban történő újraszuspendálása érdekében.

Az EXPAREL liposomal-t 25 G-s vagy nagyobb furatú tűvel kell beadni a liposzomális bupivakain részecskék strukturális integritásának megőrzése érdekében.

Az EXPAREL liposomal alkalmazható a használatra kész diszperzió formájában vagy 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid vagy Ringer-laktát oldattal, legfeljebb 0,89 mg/ml koncentrációra hígítva (azaz 1:14 arányú térfogathígításban).

A 319-es vizsgálatban a medián infiltrált térfogat gerincműtétek során (31 cm × 2 oldal × 3 réteg / 1,5 ml infiltrátum 1 cm-enként) 124 ml volt. A 319-es vizsgálatban a medián infiltrált térfogat szívműtétek során (13 cm × 2 oldal × 3 réteg / 1,5 ml infiltrátum 1 cm-enként) 52 ml volt.

A bupivakain-hidroklorid (azonnali hatóanyag-leadású készítmények) alkalmazható egyidejűleg ugyanabban a fecskendőben, ha a milligrammban kifejezett bupivakain-hidroklorid-oldat dózisa és az EXPAREL liposomal dózisa közötti arány nem haladja meg az 1:2 értéket. Az egyidejűleg beadott bupivakain-hidroklorid és EXPAREL liposomal összmennyisége felnőtteknél nem haladhatja meg a 400 mg bupivakain-hidrokloriddal ekvivalens értéket. Az EXPAREL liposomal bupivakain mennyisége a bupivakain szabad bázisaként fejezhető ki, ezért, amikor kiszámítjuk a bupivakain dózisát az egyidejű beadáshoz, az EXPAREL liposomal-ből származó bupivakain-mennyiséget át kell konvertálni a bupivakain-hidroklorid ekvivalensre, az EXPAREL liposomal dózis 1,128-as faktorral történő megszorzásával.

Az EXPAREL liposomal bupivakainnal vagy sóoldattal vagy mindkettővel történő összekeverése esetén nem számít, hogy milyen sorrendben keverik össze a komponenseket.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. november 16.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:
- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml retard diszperziós injekció
bupivakain

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

133 mg bupivakain 10 ml-es retard diszperziós injekciót tartalmazó injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz továbbá: dipalmitoil-fosztfatidil-glicerolt (DPPG), dierukoil-fosztfatidil-kolint (DEPC), parenteralis alkalmazáshoz való koleszterint, trikaprilint, nátrium-kloridot, foszforsavat és injekcióhoz való vizet.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Retard diszperziós injekció
4 db 10 ml-es injekciós üveg
10 db 10 ml-es injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Egyszer használatos injekciós üveg
Infiltrációs/perineuralis alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!
Az első felbontás utáni felhasználhatósággal és a további tárolással kapcsolatos információkat olvassa el a mellékelt tájékoztatóban.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1489/001 4 db 10 ml-es injekciós üveg
EU/1/20/1489/002 10 db 10 ml-es injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml retard diszperziós injekció
bupivakain
infiltrációs/perineuralis alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

133 mg/10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml retard diszperziós injekció
bupivakain

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

266 mg bupivakain 20 ml-es retard diszperziós injekciót tartalmazó injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz továbbá: dipalmitoil-fosztfatidil-glicerolt (DPPG), dierukoil-fosztfatidil-kolint (DEPC), parenteralis alkalmazáshoz való koleszterint, trikaprilint, nátrium-kloridot, foszforsavat és injekcióhoz való vizet.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Retard diszperziós injekció
4 db 20 ml-es injekciós üveg
10 db 20 ml-es injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Egyszer használatos injekciós üveg
Infiltrációs/perineuralis alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!
Az első felbontás utáni felhasználhatósággal és a további tárolással kapcsolatos információkat olvassa el a mellékelt tájékoztatóban.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1489/003 4 db 20 ml-es injekciós üveg
EU/1/20/1489/004 10 db 20 ml-es injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml retard diszperziós injekció
bupivakain
infiltrációs/perineuralis alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

266 mg/20 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml retard diszperziós injekció
EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml retard diszperziós injekció
bupivakain

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az EXPAREL liposomal és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Mit kell tudnia mielőtt EXPAREL liposomal-t kapna?
3. Hogyan fogja kapni az EXPAREL liposomal-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az EXPAREL liposomal-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az EXPAREL liposomal és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az EXPAREL liposomal helyi érzéstelenítő, melynek hatóanyaga a bupivakain.

Az EXPAREL liposomal felnőtt betegeknél alkalmazható, a test bizonyos részén műtét (például térdízületi műtét vagy vállízületi műtét) után érzett fájdalom enyhítésére.

Az EXPAREL liposomal felnőtt betegeknél és 6 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél is alkalmazható kis-közepes méretű műtéti sebek területén érzett fájdalom enyhítésére.

2. Mit kell tudnia mielőtt EXPAREL liposomal-t kapna?

A gyógyszert **TILOS** alkalmazni:

- ha Ön allergiás a bupivakainra (vagy más hasonló helyi érzéstelenítőkre) vagy a gyógyszer (a jelen betegtájékoztató 6. pontjában felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Ön terhes és helyi érzéstelenítőt kellene befecskendezni a hüvelye felső részéhez, a méhnyak környékére. A bupivakain súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ilyen célra használják.
- véredénybe vagy ízületbe befecskendezve.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az EXPAREL liposomal nem alkalmazható nagy hasi műtéteknél, érműtéteknél vagy mellkasműtéteknél.

Az EXPAREL liposomal beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha Ön szívbeteg;
- ha májproblémái vagy veseproblémái vannak.

Az EXPAREL liposomal alkalmazása ideiglenes érzéskiesést vagy mozgáskiesést okozhat. A gyógyszer beadását követően legfeljebb 5 napig azt érezheti, hogy az érzékelő vagy mozgásképessége megváltozott.

Más helyi érzéstelenítők alkalmazása esetén néha az alábbi állapotok kialakulásáról számoltak be:

- Allergiás reakció

  Bármely helyi érzéstelenítő alkalmazása után ritkán előfordulhatnak allergiás reakciók. Az allergiás reakció következő jeleire kell figyelni: csalánkiütés vagy bőrkiütés, szem körüli duzzanat, arcduzzanat, ajakduzzanat, szájduzzanat vagy torokduzzanat, légszomj vagy nehézlégzés, szédülés vagy ájulás, vagy láz. **Forduljon sürgősen orvoshoz**, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli miután EXPAREL liposomal-t kapott, mivel ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesekké válhatnak (lásd még a jelen Betegtájékoztató 4. pontját).

- Ideggyógyászati elváltozások

  Egyes esetekben központi idegrendszeri toxicitás is előfordulhat. Ennek korai jelei lehetnek a következők: nyugtalanság, szorongás, beszédzavar, szédülékenység, hányinger vagy hányás, a száj és az ajkak zsibbadása és bizsergése, fémes szájíz, fülzúgás (vagyis fülcsengés), szédülés, homályos látás, remegés vagy izomrángás, depresszió, aluszékonyság. **Forduljon sürgősen orvoshoz**, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli miután EXPAREL liposomal-t kapott. Súlyosabb mellékhatások, amelyek túl sok bupivakain alkalmazása esetén jelentkezhetnek, többek között a következők lehetnek: görcsrohamok (konvulziók), eszméletvesztés és szívroham (lásd még a jelen Betegtájékoztató 4. pontját).

- Szív- és érrendszeri megbetegedések

  Szív- és érrendszeri megbetegedések szintén előfordulhatnak néha helyi érzéstelenítők alkalmazása után. A következő jelekre kell figyelni: rendellenes/szabálytalan szívverés, alacsony vérnyomás, ájulás, szédülés vagy szédülékenység, fáradékonyság, légszomj vagy mellkasi fájdalom. Egyes esetekben szívroham is előfordulhat. **Forduljon sürgősen orvoshoz**, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli miután EXPAREL liposomal-t kapott (lásd még a jelen Betegtájékoztató 4. pontját).

- Methemoglobinémia

  A methemoglobinémia a vörösvértesteket érintő zavar. Ez az állapot a helyi érzéstelenítők alkalmazása után azonnal vagy néhány órával később jelentkezhet. A következő jelekre és tünetekre kell figyelni: sápadt vagy szürke/kék színű bőr, légszomj, szédülékenység vagy ájulás, zavartság, szívdobogásérzés vagy mellkasi fájdalom. **Forduljon sürgősen orvoshoz**, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli miután EXPAREL liposomal-t kapott. Néha a methemoglobinémia súlyosabb tüneteket okozhat, például szabálytalan szívverést, görcsrohamokat, kómát és akár halált (lásd még a jelen Betegtájékoztató 4. pontját).

- Kondrolízis

  Kondrolízist (ízületek porcának lebomlása) figyelték meg olyan betegeknél, akik a helyi érzéstelenítőt ízületbe fecskendezett infúzió formájában kapták meg. Az EXPAREL liposomal-t tilos ízületbe fecskendezett infúzió formájában beadni.

Gyermekek és serdülők

Az EXPAREL liposomal-t tilos 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél alkalmazni fájdalom csillapítására kis vagy közepes méretű műtét utáni sebek esetében. A gyógyszert nem vizsgálták ebben a korcsoportban.
Az EXPAREL liposomal-t tilos 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél alkalmazni a test bizonyos részén műtét (például térdízületi műtét vagy vállízületi műtét) után jelentkező fájdalom csillapítására. A gyógyszert nem vizsgálták ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és az EXPAREL liposomal

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről.

Egyes gyógyszerek egyidejű szedése káros lehet. Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- nitrátok/nitritek – vererek ellazítására és véráramlás javítására, főleg szívproblémák esetére használatos gyógyszerek, mint például nitroglicerin, nitroprusszid, nitrogén-monoxid, dinitrogén-oxid;
- helyi érzéstelenítők – benzokain, lidokain, bupivakain, mepivakain, tetrakain, prilokain, prokain, artikain, ropivakain;
- szívritmuszavar elleni gyógyszerek – az aritmia (szívritmuszavar) kezelésére használt gyógyszerek, például a lidokain és a mexiletin;
- rákellenes gyógyszerek – ciklofoszfamid, flutamid, raszburikáz, izofamid, hidroxiurea;
- antibiotikumok – dapszon, szulfonamidok, nitrofurantoin, para-amino-szalicilsav;
- malériaellenes gyógyszerek – klorokin, primakin, kinin;
- görcsrohamellenes gyógyszerek – fenitoin, nátrium-valproát, fenobarbitál;
- egyéb gyógyszerek – paracetamol, metoklopramid (gyomorproblémákra és hányinger ellen), szulfaszalazin (gyulladásos betegségekben), povidon-jód (lokális fertőtlenítőszer).

Amennyiben kétségei vannak ezekkel a gyógyszerekkel kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

Terhesség és szoptatás

Az EXPAREL liposomal alkalmazása **NEM** javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást. Ha Ön terhes, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Az EXPAREL liposomal nagyon kis mennyiségben bejut az anyatejbe, és súlyos mellékhatásokat okozhat a gyermeke számára. Beszélje meg kezelőorvosával, mielőtt szoptatná gyermekét. Az orvos eldönti, hogy gyermeke szoptatását hagyja-e abba, vagy Ön ne kapja ezt a gyógyszert.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Beadását követően legfeljebb 5 napig az EXPAREL liposomal befolyásolhatja az Ön érzékelőképességét vagy mozgásképességét. Ne vezessen gépjárművet, illetve ne kezeljen eszközöket vagy gépeket, ha a fenti mellékhatások bármelyikét tapasztalja.

Az EXPAREL liposomal nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 21 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz 10 ml-es injekciós üvegenként, illetve 42 mg-ot 20 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 1,1%-ának, illetve 2,1%-ának felnőtteknél.

3. Hogyan fogja kapni az EXPAREL liposomal-t?

Az EXPAREL liposomal-t kezelőorvosa adja be Önnek a műtéte során.

A készítmény ajánlott adagját kezelőorvosa dönti el. Ez a szükséges fájdalomcsillapítás típusától és attól függ, hogy melyik testrészbe kell befecskendezni a gyógyszert. Ezenkívül a műtéti terület nagyságától és az Ön fizikai állapotától is függ.

Az EXPAREL liposomal-t injekció formájában fogja megkapni. Kezelőorvosa a következő helyek egyikére fecskendezi be az EXPAREL liposomal-t:

- a műtéti területre;
- a műtéti területet ellátó idegek közelébe.

Ha az előírtnál több EXPAREL liposomal-t kapott
Az EXPAREL liposomal-t csak kezelőorvos adhatja be. Az EXPAREL liposomal beadása után a kezelőorvos ellenőrzi az Ön vérnyomását, szívfrekvenciáját, légzésszámát, tudatállapotát, valamint azt, hogy nincs-e olyan jele, ami a bupivakain túladagolására utalna.

Forduljon sürgősen orvoshoz, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli miután EXPAREL liposomal-t kapott (lásd még a jelen Betegtájékoztató 4. pontját). Ezek azt jelezhetik, hogy túl sok bupivakaint kapott.

- görcsrohamok (konvulziók);
- eszméletvesztés;
- nyugtalanság vagy szorongás érzése;
- beszédzavar;
- szédülés vagy szédülékenység;
- hányinger vagy hányás;
- a száj és az ajkak zsibbadása és bizsergése;
- a látás, a hallás vagy az ízérzéskelés megváltozása;
- remegés vagy izomrángás;
- aluszékonyság, zavartság vagy a teljes éberség hiánya;
- vérnyomás-emelkedés vagy -csökkenés;
- megnövekedett vagy csökkent szívfrekvencia.

Ha kihagy egy adag EXPAREL liposomal-t

Nem valószínű, hogy kihagy egy adagot. Az EXPAREL liposomal-t kezelőorvosa csak egyszer adja be Önnek (az Ön műtéte során).

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Forduljon sürgősen orvoshoz, ha más helyi érzéstelenítők alkalmazásával kapcsolatosan jelentett alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli (lásd 2. pont):

- rendellenes/szabálytalan szívverés, vérnyomáscsökkenés, ájulás, szédülés vagy szédülékenység, fáradékonyság, légszomj, mellkasi fájdalom vagy szívmegállás (szív- és érrendszeri reakciók tünetei).

- nyugtalanság, szorongás, beszédzavar, szédülékenység, hányinger vagy hányás, a száj és az ajkak zsibbadása és bizsergése, fémes szájíz, fülzúgás (vagyis fülcsengés), szédülés, homályos látás, remegés vagy izomrángás, depresszió, aluszékonyság, görcsrohamok (a központi idegrendszeri reakcióinak tünetei).

- csalánkiütés vagy bőrkiütés, szemkörnyéki, arcduzzanat, ajakduzzanat, szájduzzanat vagy torokduzzanat, légszomj vagy nehézlégzés, gyors szívverés, hányinger, hányás, szédülés vagy ájulás, vagy láz (az allergiás reakciók tünetei).

- sápadt vagy szürke/kék színű bőr, légszomj, szédülékenység vagy ájulás, zavartság, szívdobogásérzés, mellkasi fájdalom, szabálytalan szívverés, görcsrohamok vagy kóma (a methemoglobinémia tünetei).

További mellékhatások a következők lehetnek:

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- az ízérzékelés megváltozása;
- székrekedés;
- hányinger vagy hányás;
- érzékelés megszűnése a szájban.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- melegségérzés;
- általános véraláfutások vagy elesés;
- rendellenes vérvizsgálati eredmények;
- ízületi fájdalom;
- csökkent mobilitás vagy akaratlan/nem kontrollált testmozgások;
- sérülés, fájdalom, izomgörcsök, izomrángások vagy izomgyengeség;
- égető érzés;
- fejfájás;
- érzéskiesés;
- bőrviszketés vagy bőrirritáció.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- hasi diszkomfortérzés, puffadás vagy emésztési zavar;
- hasmenés;
- szájszárazság, nehéz vagy fájdalmas nyelés;
- viszketés a szájüregben;
- túl sok nyál a szájban;
- hidegrázás;
- fájdalom (hasi, seb, izom, lágyéktáji, kéz vagy láb);
- bokaduzzanat, lábduzzanat, lábszárduzzanat vagy ízületi duzzanat;
- ízületi merevség;
- rendellenes EKG;
- friss vér távozása a végbélnyílásból, rendszerint székletürítéskor;
- fáradtságérzés;
- részleges bénulás;
- nehézlégzés;
- a bőrnek vagy a seb környékének kivörösödése;
- szövődmények a seb környékén (például kivörösödés, duzzanat, fájdalom);
- túlzott verejtékezés;

- körömelszíneződés.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- vizelési képtelenség (a hólyag teljes vagy részleges ürítésére való képtelenség);
- az EXPAREL liposomal nem hat.

A fenti mellékhatások közül néhány gyakrabban figyelhető meg 6 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél.

A 6 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél előforduló további mellékhatások

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- vérszegénység (anémia)

Gyakori (10 közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- bizsergés (tűszúrásszerű érzés);
- hallásromlás;
- gyors légzés;
- hosszabb regeneráció az érzéstelenítés után.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az EXPAREL liposomal-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!
Az EXPAREL liposomal legfeljebb 30 napig tárolható szobahőmérsékleten (25 °C alatt) is felbontatlan, lezárt injekciós üvegekben. Az injekciós üvegeket tilos újra lehűteni.

Az első felbontás után
Kimutatták, hogy az injekciós üvegekből polipropilén fecskendőkbe kiszívott EXPAREL liposomal 48 órán át őrzi meg kémiai és fizikai stabilitását a felhasználás során, ha hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C-on) tárolják, illetve 6 órán át, ha szobahőmérsékleten (25 °C alatt) tárolják. Mikrobiológiai szempontból a terméket azonnal fel kell használni. Amennyiben a felhasználás nem történik meg azonnal, a felhasználás előtti tárolási időkért és körülményekért a felhasználó a felelős, és ez nem haladhatja meg a 24 órát 2 °C – 8 °C-on, kivéve, ha a felnyitás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt.

A hígítás után

Kimutatták, hogy a más bupivakain-készítményekkel összekevert EXPAREL liposomal kémiai és fizikai stabilitását a felhasználás során szobahőmérsékleten (25 °C alatt) 24 órán keresztül őrzi meg. Azt is kimutatták, hogy sóoldattal (9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú NaCl vagy laktátos Ringer-oldattal) összekeverve kémiai és fizikai stabilitását a felhasználás során 4 órán keresztül őrzi meg, ha hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C-on) vagy szobahőmérsékleten (25 °C alatt) tárolják. Mikrobiológiai szempontból a terméket azonnal fel kell használni, kivéve, ha a hígítás módja kizárja a mikrobiális szennyeződés kockázatát. Amennyiben a felhasználás nem történik meg azonnal, a felhasználás előtti tárolási időkért és körülményekért a felhasználó a felelős.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az EXPAREL liposomal?

A készítmény hatóanyaga a bupivakain. 13,3 mg bupivakaint tartalmaz milliliterenként retard (elhúzódóan felszabaduló) diszperziós injekcióban.

133 mg bupivakain szabad bázist tartalmaz 10 ml diszperziót tartalmazó injekciós üvegenként.

266 mg bupivakain szabad bázist tartalmaz 20 ml diszperziót tartalmazó injekciós üvegenként.

További összetevők: dierukoil-fosztfatidil-kolin (DEPC), dipalmitoil-fosztfatidil-glicerol (DPPG), parenteralis alkalmazáshoz való koleszterin, trikaprilin, nátrium-klorid, foszforsav és injekcióhoz való víz.

Milyen az EXPAREL liposomal külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az EXPAREL liposomal fehér–törtfehér, retard diszperziós injekció.

Etilén-tetrafluoretilénnel fedett, szürke butilgumi dugóval és alumínium/polipropilén felpattintható lezárással rendelkező, egyszer használatos 10 ml vagy 20 ml diszperziót tartalmazó injekciós üvegekben kapható.

A csomag 4 vagy 10 injekciós üveget tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Fontos: Használat előtt olvassa el az Alkalmazási előírást.

Minden EXPAREL liposomal injekciós üveg kizárólag egyszer használatos.

A bontatlan EXPAREL liposomal injekciós üvegek hűtve, 2 °C – 8 °C között tárolandók. Az EXPAREL liposomal-t tilos lefagyasztani.

A lezárt, felbontatlan EXPAREL liposomal injekciós üvegek szobahőmérsékleten (25 °C alatt) is tárolhatók legfeljebb 30 napig. Az injekciós üvegeket tilos újra hűtőbe tenni.

Az első felbontás után
Kimutatták, hogy az injekciós üvegekből polipropilén fecskendőkbe kiszívott EXPAREL liposomal 48 órán át őrzi meg kémiai és fizikai stabilitását a felhasználás során, ha hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C-on) tárolják, illetve 6 órán át, ha szobahőmérsékleten (25 °C alatt) tárolják. Mikrobiológiai szempontból a terméket azonnal fel kell használni. Amennyiben a felhasználás nem történik meg azonnal, a felhasználás előtti tárolási időkért és körülményekért a felhasználó a felelős, és ez nem haladhatja meg a 24 órát 2 °C – 8 °C-on, kivéve, ha a felnyitás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt.

Hígítás után
Kimutatták, hogy a más bupivakain-készítményekkel összekevert EXPAREL liposomal kémiai és fizikai stabilitását a felhasználás során szobahőmérsékleten (25 °C alatt) 24 órán keresztül őrzi meg. Azt is kimutatták, hogy sóoldattal (9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú NaCl vagy laktátos Ringer oldattal) összekeverve kémiai és fizikai stabilitását a felhasználás során 4 órán keresztül őrzi meg, ha hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C-on) vagy szobahőmérsékleten (25 °C alatt) tárolják. Mikrobiológiai szempontból a terméket azonnal fel kell használni, kivéve, ha a hígítás módja kizárja a mikrobiális szennyeződés kockázatát. Amennyiben a felhasználás nem történik meg azonnal, a felhasználás előtti tárolási időkért és körülményekért a felhasználó a felelős.

Az EXPAREL liposomal injekciós üvegek tartalmát vizuálisan ellenőrizni kell beadás előtt. Az injekciós üvegeket, kiszívás előtt közvetlenül finoman meg kell fordítani a részecskék diszperzióban történő újraszuspendálása érdekében. Ha az injekciós üveg tartalma leülepedett, többszöri forgatásra lehet szükség.

Az EXPAREL liposomal kizárólag egyadagos alkalmazásra szolgál. A maximális adag nem haladhatja meg a 266 mg-ot (20 ml-t). A helyi infiltrációhoz ajánlott adag a műtéti terület nagyságától, a terület lefedéséhez szükséges térfogatoktól, valamint olyan egyéni betegtényezőktől függ, amelyek befolyásolhatják az amidtípusú helyi érzéstelenítő biztonságosságát (lásd még az Alkalmazási előírás 4.2 pontját).

Az EXPAREL liposomal alkalmazható a használatra kész diszperzió formájában vagy 9 mg/ml (0,9%-os) NaCl vagy Ringer-laktát oldattal, legfeljebb 0,89 mg/ml koncentrációra hígítva (azaz 1:14 arányú térfogathígításban). Az EXPAREL liposomal-t tilos bármilyen más gyógyszerrel összekeverni, illetve vízzel vagy egyéb hipotóniás szerekkel hígítani, mivel ez a liposzomális részecskék szétbomlásához vezet.

Az EXPAREL liposomal egy liposzomális készítmény, amely nem cserélhető fel semmilyen más bupivakain készítménnyel. A bupivakain-hidroklorid (azonnali hatóanyag-leadású készítmények) és az EXPAREL liposomal alkalmazhatók egyszerre ugyanabban a fecskendőben, ha a milligrammban kifejezett bupivakain-oldat dózisa és az EXPAREL liposomal dózisa közötti arány nem haladja meg az 1:2 értéket. Az egyidejűleg beadott bupivakain-hidroklorid és EXPAREL liposomal összmennyisége felnőtteknél nem haladhatja meg a 400 mg bupivakain-hidrokloriddal ekvivalens értéket. Az EXPAREL liposomal bupivakain mennyisége a bupivakain szabad bázisaként fejezhető ki, ezért, amikor kiszámítjuk a bupivakain dózisát az egyidejű beadáshoz, az EXPAREL liposomal-ből származó bupivakain-mennyiséget át kell konvertálni a bupivakain-hidroklorid ekvivalensre, az EXPAREL liposomal dózis 1,128-as faktorral történő megszorzásával.

Óvatosság javasolt az EXPAREL liposomal és a bupivakain-hidroklorid egyidejű alkalmazásakor, különösen, amikor gazdag érellátású területekre adják be, ahol nagyobb mértékű szisztémás felszívódás várható (lásd az Alkalmazási előírás 4.4 pontját).

Az EXPAREL liposomal legalább 20 perces késéssel alkalmazható a lidokain alkalmazását követően.

Lokális fertőtlenítőszer, pl. povidon-jód alkalmazása esetén, hagyni kell azt megszáradni, mielőtt EXPAREL liposomal-t alkalmaznának a területen. Az EXPAREL liposomal nem érintkezhet a povidon-jód oldathoz hasonló fertőtlenítőszerekkel.

Az EXPAREL liposomal-t lassan kell befecskendezni (általában 1–2 ml-t egy befecskendezés alkalmával) 25 G-s vagy nagyobb méretű tű segítségével. Amikor klinikailag indokolt, az alkalmazás során gyakori aspirációt kell alkalmazni a műtéti területen az esetleges vér jelenlétének ellenőrzésére, a véletlenszerű intravascularis befecskendezés megakadályozása érdekében.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.