

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml stungulyf, forðaördreifa
EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml stungulyf, forðaördreifa

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml inniheldur 13,3 mg af búpívakaíni í ördreifu með fjölblöðruna lípósómum.

Hvert hettuglas með 10 ml af stungulyfi, forðaördreifu inniheldur 133 mg af búpívakaíni.

Hvert hettuglas með 20 ml af stungulyfi, forðaördreifu inniheldur 266 mg af búpívakaíni.

Hjálparefni með þekkta verkun

- Hvert 10 ml hettuglas inniheldur 21 mg af natríum.
- Hvert 20 ml hettuglas inniheldur 42 mg af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, forðaördreifa.

Hvít eða beinhvít vatnskennd ördreifa með lípósómum.

Stungulyfið, forðaördreifan er með pH-gildi á bilinu 5,8 til 7,8 og er jafnþrýstin (260 - 330 mOsm/kg).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

EXPAREL liposomal er ætlað (sjá kafla 5.1):

- hjá fullorðnum til leiðsluþeyfingar í armflækju eða lærleggstaug við verkjum eftir aðgerð hjá fullorðnum.
- hjá fullorðnum og börnum 6 ára og eldri til svæðisþeyfingar við verkjum í litlum eða meðalstórum skurðsárum eftir aðgerð hjá fullorðnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

EXPAREL liposomal skal gefið við aðstæður þar sem þjálfað starfsfólk og viðeigandi endurlífgunarbúnaður eru til reiðu svo unnt sé að meðhöndla strax sjúklinga sem sýna merki um eiturverkanir á taugar eða hjarta.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af EXPAREL liposomal hjá fullorðnum og börnum 6 ára og eldri byggist á eftirfarandi þáttum:

- Stærð skurðsvæðis
- Nauðsynlegt magn til að ná yfir allt svæðið
- Einstaklingsbundnir þættir hjá sjúklingum

Ekki skal gefa meira en hámarksskammt sem nemur 266 mg (20 ml af óþynntu lyfi).

Svæðisdeyfing (íferðardeyfing í kringum lítil til meðalstór skurðsár)

- Hjá sjúklingum sem gengust undir skurðaðgerð til að rétta stórutá var gefinn heildarskammtur sem nam 106 mg (8 ml) af EXPAREL liposomal, en 7 ml voru gefnir með íferðardeyfingu í vefina kringum beinskurðinn og 1 ml með íferðardeyfingu í vef undir húð.
- Hjá sjúklingum sem gengust undir gyllinæðanám voru alls 266 mg (20 ml) af EXPAREL liposomal þynnt með 10 ml af venjulegri saltlausn, alls 30 ml, sem var skipt í sex 5 ml deiliskammta og síðan sprautað í hringvöðva endaparmsops eins og hann væri klukkuskífa, með því að gefa hægt íferðardeyfingu með einum deiliskammti í svæði sem nam hverri sléttri tölu til að framkalla svæðisdeyfingu.
- Hjá börnum 6 ára og eldri skal gefa skammt sem nemur allt að 4 mg/kg af EXPAREL liposomal (266 mg sem má ekki fara yfir). Gefa má EXPAREL liposomal annað hvort „eins og það er“ eða blandað með venjulegri (0,9%) saltlausn til að auka rúmmálið í endanlegan styrk sem nemur 0,89 mg/ml (þ.e. þynning eftir rúmmáli um 1:14). Heildarrúmmál þynningar fer eftir lengd skurðar. Sjá dæmi í kafla 6.6.

Leiðsludeyfing á útlægum taugum (deyfing lærtaugar og armflækju)

- Hjá sjúklingum sem gengust undir gerviliðsaðgerð á hné voru alls 266 mg (20 ml) af EXPAREL liposomal gefin sem leiðsludeyfing í lærleggstaug.
- Hjá sjúklingum sem gengust undir gerviliðsaðgerð á öxl eða aðgerð vegna skemmda á sinafestu eða slits á sin voru alls 133 mg (10 ml) af EXPAREL liposomal þynnt með 10 ml af venjulegri saltlausn, alls heildarrúmmál sem nam 20 ml, og gefin sem leiðsludeyfing í armflækju.

Samhliða gjöf með öðrum staðdeyfilyfjum

Eiturverkanir af völdum staðdeyfilyfja hafa samverkandi áhrif og sýna skal aðgát við samhliða notkun þeirra, með hliðsjón af skammti staðdeyfilyfja og forðaeiginleikum EXPAREL liposomal, þ.m.t. að hafa eftirlit með áhrifum tengdum altækum eiturverkunum af völdum staðdeyfilyfja á taugar og hjarta- og æðakerfi. Sjá kafla 4.5.

EXPAREL liposomal er lípósómalyf og ekki skal skipta því út fyrir önnur lyfjaform sem innihalda búpívakaín. Gefa má búpívakaín hýdróklóríð (lyfjaform án forðaverkunar) og EXPAREL liposomal samtímis í sömu sprautu ef hlutfallið af skammti búpívakaínlausnar í milligrömmum á móti EXPAREL liposomal er ekki meira en 1:2. Ef verið er að bæta við lyfið skal heildarmagn búpívakaíns sem er notað (EXPAREL liposomal + búpívakaín HCl) ekki vera meira en sem nemur 400 mg af jafngildi búpívakaíns HCl hjá fullorðnum. Sjá frekari upplýsingar í kafla 4.4.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar (65 ára eða eldri)

Gæta skal varúðar við val á skömmtum EXPAREL liposomal hjá öldruðum sjúklingum þar sem þekkt er að búpívakaín skilst að verulegu leyti út um nýru og hættan á eiturverkunum vegna búpívakaíns getur reynst meiri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Ekki þarf að aðlaga skammta en ekki er þó hægt að útiloka að sumir eldri einstaklingar reynist næmari. (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Fallhætta getur aukist hjá öldruðum sjúklingum.

Skert nýrnastarfsemi

Þekkt er að búpívakaín eða umbrotsefni þess skiljast að verulegu leyti út um nýrun og hættan á eiturverkunum getur verið aukin hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hafa ber skerta nýrnastarfsemi í huga við val á skömmtum EXPAREL liposomal (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Búpívakaín umbrotar í lifur. Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh skor 5-6) eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh skor 7-9). Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar til að mæla með notkun EXPAREL liposomal hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh skor ≥ 10) (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

EXPAREL liposomal má gefa börnum 6 ára og eldri í skammti sem nemur 4 mg/kg (að hámarki 266 mg sem má ekki fara yfir) til gjafar eins skammts til svæðisdeyfingar við verkjum í litlum eða meðalstórum skurðsárum eftir aðgerð.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun EXPAREL liposomal til svæðisdeyfingar hjá börnum á aldrinum 1 árs til yngri en 6 ára, né heldur til leiðsludeyfingar hjá börnum á aldrinum 1 árs til yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

EXPAREL liposomal skal ekki nota handa börnum yngri en 1 árs þar sem nýburar og ungbörn eru með skerta getu til umbrota á deyfilyfjum vegna lítils þroska lifrarkerfis.

Lyfjagjöf

EXPAREL liposomal er aðeins ætlað til gjafar með íleiðslu (íferðardeyfing) eða til notkunar við taugar.

EXPAREL liposomal er ætlað til gjafar eins skammts eingöngu.

EXPAREL liposomal skal gefa með hægri inndælingu (almennt 1 til 2 ml í hverri inndælingu) með reglulegu útsogi eftir því sem er klínískt viðeigandi, til þess að athuga hvort blóð er til staðar og til að lágmarka hættu á inndælingu í æð fyrir slysi.

EXPAREL liposomal skal gefa með nál af stærð 25G eða sverari til að lípósómaagnirnar í búpívakaíni haldist byggingarlega heilar.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um undirbúning lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Ofnæmi fyrir staðdeyfilyfjum af gerð amíða.
- Leghálssdeyfing við fæðingu, vegna hættu á hægtakti eða dauða hjá fósttri.
- Gjöf í æð.
- Gjöf í lið (sjá kafla 4.4)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Verkun og öryggi hafa ekki verið staðfest við stórar skurðaðgerðir í kvið, æðum og brjóstholi.

Altæk eiturverkun staðbundinnar deyfingar (Local anaesthetic systemic toxicity, LAST)

Þar sem möguleg hættu er fyrir hendi á verulegum lífshættulegum aukaverkunum í tengslum við gjöf búpívakaíns skal gefa lyf sem innihalda búpívakaín við aðstæður þar sem þjálfað starfsfólk og búnaður eru til reiðu svo unnt sé að meðhöndla strax sjúklinga sem sýna merki um eiturverkanir á taugar eða hjarta.

Frankvæma skal vandlegt og stöðugt eftirlit með lífsmörkum hvað varðar hjarta- og æðakerfi og öndun (hvort loftskipti eru fullnægjandi) og meðvitund sjúklings að lokinni inndælingu búpívakaíns. Óeirð, kvíði, samhengislaust tal, vönkun, dofi og smástingir í munni og vörum, málmbragð, eyrnasuð,

sundl, þokusýn, skjálfti, kippir, þunglyndi eða svefnhöfgi geta verið fyrstu viðvörunarmerki um eiturverkanir í miðtaugakerfi.

Þéttni staðdeyfilyfja í blóði sem veldur eiturverkunum bælir leiðni og næmi í hjarta, en slíkt kann að valda gáttasleglarofi, taktruflun í sleglum og hjartastoppi sem geta leitt til dauða. Þéttni staðdeyfilyfja í blóði sem veldur eiturverkunum bælir auk þess samdráttargetu hjartavöðva og orsakar útæðavíkkun sem veldur minnkun á hjartaútfalli og slagæðaprýstingi.

Bráð neyðartilvik sem stafa af eiturverkunum á taugar eða hjarta- og æðakerfi af völdum staðdeyfilyfja tengjast venjulega mikilli þéttni í blóðvökva sem kemur fram við meðferð með staðdeyfilyfjum eða vegna inndælingar lausnar með staðdeyfilyfi í æð fyrir slysi (sjá kafla 4.3 og 4.9).

Inndæling margra skammta af búpívakaíni og öðrum lyfjum sem innihalda amíð getur valdið verulegri aukningu á þéttni í blóðvökva með hverjum endurteknum skammti vegna hægrar uppsöfnunar virka efnisins eða umbrotsefna þess eða vegna hægs niðurbrots. Þol gagnvart hækkaðri þéttni í blóði er mismunandi eftir ástandi sjúklings.

Hugsanleg tilvik altækrar eiturverkunar staðbundinnar deyfingar hafa komið fram eftir markaðssetningu lyfsins. Þó að í flestum tilvikum þar sem upphaf eiturverkananna var skráð hafi þær komið fram innan 1 klst. eftir gjöf EXPAREL liposomal, var greint frá nokkrum tilvikum með upphaf eftir meira en 24 klst. Ekkert samband milli tilvika hugsanlegrar altækrar eiturverkunar staðbundinnar deyfingar og skurðaðgerðar eða aðferðar við lyfjagjöf fannst í tengslum við EXPAREL liposomal en endurtekin gjöf EXPAREL liposomal, ofskömmun eða samhliða gjöf með öðrum staðdeyfilyfjum getur aukið hættuna á þessari eiturverkun (sjá kafla 4.5).

Áhrif á taugar

Viðbrögð í miðtaugakerfi geta komið fram sem örvun og/eða bæling. Óeirð, kvíði, sundl, eyrnasuð, þokusýn eða skjálfti kunna að koma fram og hugsanlega verður vart við krampa í kjölfarið. Hins vegar getur örvun verið skammvinn eða hana skort og bæling verið fyrsta merki um aukaverkun. Í kjölfarið getur fljótlega orðið vart við svefnhöfga sem síðan þróast yfir í meðvitundarleysi og öndunarstopp. Önnur áhrif á miðtaugakerfi geta m.a. verið ógleði, uppköst, kuldahrollur og samdráttur sjáaldurs. Tíðni krampa af völdum staðdeyfilyfja fer eftir hvernig þau eru gefin og gefnum heildarskammti.

Taugaáhrif í kjölfar svæðisdeyfingar geta m.a. verið viðvarandi deyfing, náladofi, slappleiki og lömum og í öllum þessum tilfellum getur orðið hægur, ófullnægjandi eða enginn bati.

Skert starfsemi hjarta- og æðakerfis

Búpívakaín skal einnig nota með varúð hjá sjúklingum með skerta starfsemi hjarta- og æðakerfis þar sem þá getur skort hæfni til að vega upp á móti breytingum á starfsemi af völdum lengingar á gátta-sleglaleiðni sem þessi lyf valda.

Skert lifrarstarfsemi

Búpívakaín umbrotnar í lifur svo sýna skal aðgát við notkun þess handa sjúklingum með lifrarsjúkdóm. Sjúklingar með slæman lifrarsjúkdóm eiga aukna hættu á þéttni í blóðvökva sem veldur eiturverkunum þar sem þá skortir getu til eðlilegra umbrota staðdeyfilyfja. Hafa skal í huga aukið eftirlit með eiturverkun staðdeyfilyfja hjá einstaklingum með í meðallagi alvarlegan til alvarlegan lifrarsjúkdóm (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Aðeins 6% af búpívakaíni skiljast óbreytt út í þvagi. Þekkt er að umbrotsefni búpívakaíns skiljast að verulegu leyti út um nýru. Útskilnaður í þvagi verður fyrir áhrifum af þvaggegnflæði og þáttum sem hafa áhrif á sýrustig þvags. Þegar þvagið súrnar flýtir það fyrir brottþvarfi staðdeyfilyfja um nýru. Ýmsar lyfjahvarfabreytur staðdeyfilyfja geta orðið fyrir verulegum áhrifum af nýrnasjúkdómi, þáttum

sem hafa áhrif á sýrustig þvags og blóðflæði nýrna. Því geta eiturverkanir vegna lyfsins reynst auknar hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Ofnæmisviðbrögð

Viðbrögð af ofnæmistoga geta komið fyrir í mjög sjaldgæfum tilvikum vegna ofnæmis fyrir staðeyfilyfinu eða öðrum innihaldsefnum lyfsins. Þessi viðbrögð lýsa sér í teiknum á borð við ofsakláða, kláða, roða, ofsabjúg (þ.m.t. barkakýlisbjúgur), hraðtakt, hnerra, ógleði, uppköst, sundl, yfirlið, óhóflega svitamyndun, hækkaðan líkamshita og hugsanlega bráðaofnæmislík einkenni (þ.m.t. verulegur lágrýstingur). Tilkynnt hefur verið um víxlæmi milli staðeyfilyfja af gerð amíða. Meðhöndla skal ofnæmiseinkenni á einkennamiðaðan hátt.

Brjóskeysing

Ekki má gefa staðeyfilyf með innrennsli í lið, þ.m.t. EXPAREL liposomal, eftir liðsjárskurðaðgerðir (sjá kafla 4.3). Tilkynnt hefur verið um brjóskeysingu eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem hafa fengið slík innrennsli.

Methemóglóbíndreyri

Tilkynnt hefur verið um tilfelli methemóglóbíndreyra í tengslum við notkun staðeyfilyfja. Allir sjúklingar eiga methemóglóbíndreyra á hættu en ungbörn yngri en 6 mánaða og sjúklingar með glúkósa 6-fosfat-dehýdrogenasaskort, meðfæddan eða sjálfvakinn methemóglóbíndreyra, skerta starfsemi hjarta eða lungna, eða sem eru samtímis útsettir fyrir oxandi efnum eða umbrotsefnum þeirra (sjá kafla 4.5) eiga enn frekar á hættu að fá klínísk einkenni sjúkdómsins. Ef nauðsynlegt er að nota staðeyfilyf handa þessum sjúklingum er mælt með nánu eftirliti með einkennum og teiknum methemóglóbíndreyra.

Teikn og einkenni methemóglóbíndreyra geta komið fram tafarlaust eða nokkrum klukkustundum eftir útsetningu og lýsa sér í bláma á húð og óeðlilegum lit blóðs. Gildi methemóglóbíns halda hugsanlega áfram að hækka; því þarf að veita meðferð tafarlaust til þess að koma í veg fyrir alvarlegri aukaverkanir í miðtaugakerfi og hjarta- og æðakerfi, þ.m.t. flog, dá, takttruflanir og dauðsföll. Hætta skal notkun búpívakaíns og annarra oxandi lyfja. Hugsanlegt er að sjúklingar svari stuðningsmeðferð, eftir því hversu slæm einkennin eru (þ.e. súrefnismeðferð, vökvagjöf). Alvarlegri einkenni kunna að kalla á meðferð með metýlenbláma, blóðskipti eða súrefnisprýstimeðferð.

Varnaðarorð og varúðarreglur í tengslum við notkun EXPAREL liposomal

Mismunandi lyfjaform búpívakaíns eru ekki jafngild þótt skammtur í milligrömmum sé sá sami. Því er ekki hægt að skipta skömmtum annarra lyfjaforma sem innihalda búpívakaín yfir í EXPAREL liposomal eða öfugt. Ekki skal skipta lyfinu út fyrir önnur lyf sem innihalda búpívakaín.

Gæta skal varúðar þegar EXPAREL liposomal og búpívakaín HCl eru gefin samhliða, einkum þegar þau eru gefin á staði þar sem mikið er af æðum og gert er ráð fyrir meira altæku frásogi. Samhliða gjöf EXPAREL með öðrum staðeyfilyfjum hefur ekki verið rannsökuð hjá börnum og er ekki mælt með henni.

Notkun EXPAREL liposomal á undan öðrum lyfjaformum sem innihalda búpívakaín hefur ekki verið rannsökuð í klínískum rannsóknum. Hins vegar má gefa búpívakaín hýdróklóríð byggt á klínískum aðstæðum, að teknu tilliti til viðeigandi lyfjahvarfaeiginleika og aðstæðna hvers sjúklings fyrir sig. Eins og á við um öll staðeyfilyf þurfa lækna að meta altækar eiturverkanir af völdum staðeyfilyfja byggt á heildarskammti með tilliti til tímasetningar gjafar.

EXPAREL liposomal hefur ekki verið metið með tilliti til eftirfarandi notkunar og því er ekki mælt með því til þessara gerða verkjastillingar eða íkomuleiða:

- utan basts
- í mænuvökva

Ekki er mælt með notkun EXPAREL liposomal til leiðsludeyfingar í lærleggstaug ef bataáætlun sjúklings felur í sér að hann skuli komast snemma til hreyfingar og á fætur (sjá kafla 4.7). Skerðing á skynnæmi og/eða hreyfigetu kann að koma fram við notkun EXPAREL liposomal, en slíkt varir þó tímabundið og vægi og lengd slíkrar skerðingar er mismunandi eftir stungustað og gefnum skammti. Eins og komið hefur fram í klínískum rannsóknum getur tímabundin skerðing á skynnæmi og/eða hreyfigetu varað í allt að 5 daga.

Hjálparefni með þekkta verkun

Natríum

Lyfið inniheldur 21 mg af natríum í hverju 10 ml hettuglasi og 42 mg af natríum í hverju 20 ml hettuglasi sem jafngildir 1,1% og 2,1% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Notkun EXPAREL liposomal með öðrum staðdeyfilyfjum

Ef staðdeyfilyf eru notuð innan 96 klst. eftir gjöf EXPAREL liposomal skal taka mið af heildarútsetningu fyrir búpívakaíni.

Nota skal EXPAREL liposomal með varúð hjá sjúklingum sem fá önnur staðdeyfilyf eða virk efni sem eru af gerð amíða, t.d. tiltekin lyf við taktrufunum, eins og lídókaín og mexíletín, þar sem altæk eiturverkun er samverkandi.

Önnur lyf sem innihalda búpívakaín

Áhrifin á lyfjahvörf og/eða eðlisefnafræðilega eiginleika EXPAREL liposomal þegar það er gefið samhliða búpívakaíni HCl fara eftir þéttu. Því má gefa búpívakaín HCl samtímis í sömu sprautu ef hlutfallið af skammti lausnarinnar með búpívakaín HCl í milligrömmum á móti EXPAREL liposomal er ekki meira en 1:2. Heildarmagn sem gefið er samhliða af búpívakaíni HCl og EXPAREL liposomal má ekki vera meira en sem jafngildir 400 mg af búpívakaíni HCl hjá fullorðnum (sjá kafla 4.4 og 6.6).

Staðdeyfilyf sem innihalda ekki búpívakaín

EXPAREL skal aðeins blanda við búpívakaín þar sem komið hefur í ljós að blöndun við lídókaín, rópívakaín eða mepívakaín veldur tafarlausri losun búpívakaíns úr fjölblöðruna lípósóma lyfjagjafarkerfinu. Þegar EXPAREL liposomal er blandað við lídókaín binst lídókaín lípósómunum og þetta veldur tafarlausri tilfærslu og losun búpívakaíns. Hægt er að koma í veg fyrir þessa tilfærslu með því að tryggja að EXPAREL liposomal sé gefið a.m.k. 20 mínútum eftir gjöf lídókaíns. Engar upplýsingar liggja fyrir sem styðja gjöf annarra staðdeyfilyfja á undan gjöf EXPAREL liposomal.

Oxandi lyf

Sjúklingar sem fá staðdeyfilyf geta verið í aukinni hættu á að fá methemóglóbíndreyra ef þeir eru samtímis útsettir fyrir eftirfarandi oxandi lyfjum:

- Nítröt/Nítrít - glýserýltrínítrat, nítróprússíð, nituroxíð, tvínituroxíð
- Staðdeyfilyf - bensókaín, lídókaín, búpívakaín, mepívakaín, tetrakaín, prílókaín, prókaín, artíkaín, rópívakaín
- Æxlishefjandi lyf - cýklófosfamíð, flútamíð, rasbúríkasi, ísófamíð, hýdroxýkarbamíð
- Sýklalyf - dapsón, súlfónamíð, nítrófúrantóín, para-amínósalisýlsýra
- Malaríulyf- klórókín, prímakín
- Krampaleysandi lyf - fenýtóín, natríum valpróat, fenóbarbítal
- Önnur lyf - parasetamól, metóklópramíð, sulfalyf (t.d. súlfasalasín), kínín

Önnur lyf

Þegar sóttþreinsiefni er borið á útvortis, svo sem póvidonjoð, þarf að leyfa svæðinu að þorna áður en EXPAREL liposomal er gefið á viðkomandi svæði. Lausn EXPAREL liposomal má ekki komast í snertingu við sóttþreinsiefni á borð við póvidonjoðlausn (sjá einnig kafla 6.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun búpívakaíns á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). EXPAREL liposomal er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstgjöf

Búpívakaín og umbrotsefni þess, pípekóloxýlídíð, koma fyrir í litlu magni í brjóstamjólk. Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif lyfsins á börn sem eru á brjósti eða um áhrif lyfsins á mjólkurmyndun. Vegna möguleika á alvarlegum aukaverkunum þarf að veita og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið sem er á brjósti og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með EXPAREL liposomal.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um áhrif EXPAREL liposomal á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Hugsanlegt er að búpívakaín hafi mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa skal sjúklinga um það fyrirfram að búpívakaín lípósóma ördreifa geti valdið tímabundinni skerðingu á skynnæmi eða hreyfigetu. Möguleg skerðingu á skynnæmi/hreyfigetu með EXPAREL liposomal er tímabundin og vægi hennar og lengd eru mismunandi eftir stungustað, íkomuleið (þ.e. svæðisdeyfing eða leiðsludeyfing) og gefnum skammti, en hún kann að vara allt að 5 daga samkvæmt því sem fram hefur komið í klínískum rannsóknum.

4.8 Aukaverkanir

Öryggissamantekt

Algengustu aukaverkanirnar ($\geq 5\%$) í tengslum við EXPAREL liposomal í klínískum rannsóknum voru bragðtruflun (6,0%) og vannæmi í munni (6,5%).

Mikilvægustu alvarlegu aukaverkanirnar í tengslum við EXPAREL liposomal voru altækar eiturverkanir. Altækar eiturverkanir koma venjulega fram stuttu eftir gjöf búpívakaíns en geta komið fram síðar í sumum tilvikum. Verulegar eiturverkanir í miðtaugakerfi af völdum EXPAREL liposomal geta valdið krömpum ($< 0,001\%$ samkvæmt upplýsingum eftir markaðssetningu). Verulegar eiturverkanir á hjarta af völdum EXPAREL liposomal geta valdið alvarlegum taktruflunum (0,7% í klínískum rannsóknum), alvarlegum lágþrýstingi (0,7% í klínískum rannsóknum) og/eða hjartastoppi ($< 0,001\%$ samkvæmt upplýsingum eftir markaðssetningu).

Tafla með lista yfir aukaverkanir hjá fullorðnum

Aukaverkanir tengdar EXPAREL liposomal hjá fullorðnum sem komu fram í klínískum rannsóknum og við eftirlit eftir markaðssetningu er að finna í töflu 1 samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni. Tíðni er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1 Tafla yfir aukaverkanir hjá fullorðnum

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Ónæmiskerfi	Tíðni ekki þekkt	Ofnæmi
Geðræn vandamál	Mjög sjaldgæfar	Ringlunarástand, kvíði
Taugakerfi	Algengar	Bragðtruflun
	Sjaldgæfar	Skert hreyfigeta, skert skynnæmi, sundl, svefndruni, vannæmi, sviði, höfuðverkur
	Mjög sjaldgæfar	Yfirlið, útlímslömum, væg vönkun, slen
	Tíðni ekki þekkt	Flog, lömum
Augu	Mjög sjaldgæfar	Skert sjón, þokusýn
Eyru og völundarhús	Mjög sjaldgæfar	Tvíheyrn
Hjarta	Sjaldgæfar	Hægtaktur, hraðaktur
	Mjög sjaldgæfar	Gáttatif, hraðaktur, skútahraðaktur
	Tíðni ekki þekkt	Hjartastopp
Æðar	Sjaldgæfar	Lágþrýstingur
	Mjög sjaldgæfar	Háþrýstingur, roðapot
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög sjaldgæfar	Öndunarstöðvun, súrefnisskortur, lungnahrún, mæði, verkir í munni og koki
Meltingarfæri	Algengar	Uppköst, hægðatregða, vannæmi í munni, ógleði
	Mjög sjaldgæfar	Blóðhægðir, kyngingartregða, þaninn kviður, óþægindi í kvið, verkir í eftir hluta kviðar, niðurgangur, ofseyting munnvatns, munnþurrkur, meltingarónot, kláði í munni, náladofi í munni
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar	Ofsakláði, útbreiddur kláði, kláði, húðerting
	Mjög sjaldgæfar	Lyfjaútbrot, ofsvitnun, roði, útbrot, upplitun á nöglum
Stoðkerfi og bandvefur	Sjaldgæfar	Minnkuð hreyfigeta, vöðvaslappleiki, vöðvakrampar, vöðvakippir, liðverkir
	Mjög sjaldgæfar	Þroti í liðum, verkir í nára, stífleiki í liðum, stoðkerfisverkur fyrir brjósti, verkir í útlimum
Nýru og þvaggfæri	Tíðni ekki þekkt	Þvaggteppa
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sjaldgæfar	Sóttthiti
	Mjög sjaldgæfar	Þroti í útlimum, annar verkur fyrir brjósti en í hjarta, kuldahrollur, hitatilfinning, verkur á stungustað, verkur
	Tíðni ekki þekkt	Verkunarskortur
Rannsóknaniðurstöður	Sjaldgæfar	Hækkað kreatínín í blóði, hækkaður alanín amínótransferasi, hækkaður aspartat amínótransferasi
	Mjög sjaldgæfar	ST hækkun á hjartalínuriti, hækkuð lifrarendím, fjölgun hvítra blóðkorna
Áverkar, eitrarir og fylgikvillar aðgerðar	Sjaldgæfar	Mar, bjúgmyndun eftir aðgerð, byltur
	Mjög sjaldgæfar	Vöðvaáverki, sermigúll, fylgikvillar sárs, roði á skurðstað, verkur í tengslum við aðgerð
	Tíðni ekki þekkt	Altæk eiturverkun staðdeyfilyfs (LAST)

Tafla með lista yfir aukaverkanir hjá börnum

Aukaverkanir tengdar EXPAREL liposomal hjá börnum sem komu fram í klínískum rannsóknum og við eftirlit eftir markaðssetningu er að finna í töflu 2 samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni. Tíðni er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1 Tafla yfir aukaverkanir hjá börnum

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðleysi
Ónæmiskerfi	Algengar	Ofnæmi
Geðræn vandamál	Algengar	Kvíði
Taugakerfi	Algengar	Vannæmi, náladofi, sviði, sundl, bragðtruflun og yfirlíð
	Tíðni ekki þekkt	Svefndrungi
Augu	Algengar	Skert sjón, þokusýn
Eyru og völundarhús	Algengar	Minnkuð vanherynarskerpa
Hjarta	Mjög algengar	Hraðtaktur
	Algengar	Hægtaktur
Æðar	Mjög algengar	Lágþrýstingur
	Algengar	Háþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Mæði, hraðöndun
Meltingarfæri	Mjög algengar	Uppköst, hægðatregða, ógleði
	Algengar	Verkir í kvið, niðurgangur, vannæmi í munni, meltingarónot
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Ofsakláði
	Algengar	Útbrot
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Vöðvakippir
	Algengar	Stoðkerfisverkur fyrir brjósti, verkir í útlimum, vöðvaslappleiki, vöðvakrampar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Verkur fyrir brjósti, sótthiti
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Algengar	Seinkuð vöknun eftir deyfingu, sermigúll, bylta
	Tíðni ekki þekkt	Altæk eiturverkun staðdeyfilyfs (LAST)

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Klínísk einkenni

Tilkynnt hefur verið um ofskömmtnun í mjög sjaldgæfum tilvikum þegar EXPAREL liposomal er notað eitt og sér eða samhliða öðru staðdeyfilyfi. Altækar eiturverkanir, einkum í miðtaugakerfi og hjarta- og æðakerfi, kunna að koma fram í kjölfar mikillar þéttni staðdeyfilyfja í blóði. Í u.þ.b. 30% tilvika um ofskömmtnun sem tilkynnt voru fylgdu aukaverkanir.

Teikn og einkenni ofskömmtnunar geta m.a. verið einkenni í miðtaugakerfi (náladofi umhverfis munn, sundl, tormæli, ringlun, skert meðvitund, skyn- og sjóntruflanir og að lokum krampar) og áhrif á hjarta og æðar (sem geta verið allt frá háþrýstingi og hraðtakti til bælingar á hjartavöðva, lágþrýstings, hægtakts eða hjartsláttarleysis).

Meðhöndlun ofskömmtnunar staðdeyfilyfja

Við fyrstu teikn um ofskömmun staðeyfilyfja skal gefa súrefni.

Fyrstu skrefin við meðhöndlun krampa, eins og við vanöndun eða öndunarstöðvun, fela það í sér að gæta tafarlaust að því að viðhalda opnum loftvegum og veita öndunarstuðning eða stýrða öndun með súrefni og kerfi sem getur veitt loftvegum tafarlausan jákvæðan þrýsting með grímu. Eftir að þessar aðgerðir varðandi öndun hafa verið hafnar skal tafarlaust meta hvort blóðrás er fullnægjandi og hafa ber í huga að lyf sem notuð eru til að meðhöndla krampa bæla stundum blóðrásina þegar þau eru gefin í bláæð. Ef krampar eru viðvarandi þrátt fyrir nægan öndunarstuðning og ef hægt er vegna blóðrásar má gefa skammta sem auknir eru í litlum skrefum af barbitúráti með ofur stutta virkni (svo sem tíópentali eða tíamýlali) eða bensódíasepíni (svo sem díasepami) í bláæð. Stuðningsmeðferð við bælingu á blóðrás getur kallað á vökvagjöf í bláæð og æðþrengilyf sem hentar viðkomandi aðstæðum (svo sem efedrín til að örva samdráttarkraft í hjartavöðva) ef við á.

Ef krampar og bæling á hjarta- og æðakerfi eru ekki meðhöndluð tafarlaust getur slíkt valdið súrefnisskortri, blóðsýringu, hægtakti, taktruflunum og hjartastoppi. Ef hjartastopp á sér stað skal hefja hefðbundna hjarta- og lungnaendurlífgun.

Hugsanlega þarf lækjurinn að framkvæma barkaþræðingu og nota við það lyf að lokinni upphaflegri súrefnisgjöf með grímu, ef erfitt reynist að viðhalda loftvegum opnum eða ef þörf er á lengri stuðningi við öndun (öndunarstuðningi eða stýrðri öndun).

Fitufleyti hefur verið notað til að meðhöndla sum tilvik ofskömmunar eftir markaðssetningu.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Svæfingar- og deyfingarlyf, amíð, ATC-flokkur: N01BB01

Verkunarháttur

Búpívakaín er efnafræðilega og lyfjafræðilega skylt staðeyfilyfjum af gerð amíða. Það er raðkvæmi mepívakaíns og efnafræðilega skylt lídókaíni.

Staðeyfilyf blokka myndun og leiðni taugaboða, líklega með því að hækka mörk raförvunar innan taugarinnar, með því að hægja á flutningi taugaboða og með því að minnka hraða á hækkun boðspennu.

Lyfhrif

Altækt frásög staðeyfilyfja veldur áhrifum á hjarta- og æðakerfi og miðtaugakerfi. Við þéttni í blóði sem kemur fram við venjulega meðferðarskammta og íkomuleiðir koma fram afar litlar breytingar hvað varðar hjartaleiðni, næmi, torleiðni, samdráttarhæfni og útæðaviðnám. Hins vegar bælir sú blóðþéttni staðeyfilyfja sem veldur eiturverkunum hjartaleiðni og næmi og slíkt getur leitt til gáttasleglarofs, taktruflunar í sleglum og hjartastopps, sem geta leitt til dauða. Auk þess bælir sú blóðþéttni staðeyfilyfja sem veldur eiturverkunum samdráttarhæfni hjarta og veldur útæðavíkkun sem veldur minnkun á hjartaútfalli og slagæðaprýstingi.

Gildi búpívakaíns í blóðvökva sem tengjast eiturverkunum geta verið mismunandi. Þótt greint sé frá að þéttni sem nemur 2.000 til 4.000 ng/ml valdi fyrstu einkennum um eiturverkanir af völdum búpívakaíns í miðtaugakerfi hefur einnig verið tilkynnt um einkenni eiturverkana við gildi sem námu allt niður að 800 ng/ml.

Verkun og öryggi

Klínískar rannsóknir sem staðfesta verkun

Verkun EXPAREL liposomal var metin í fjórum tvíblindum samanburðarrannsóknum hjá 703 sjúklingum með í meðallagi slæma eða slæma bráða verki (styrkur verkja ≥ 4 á kvarðanum 0-10). Bráðir verkir voru metnir í 24 klst. eftir skurðaðgerð til að rétta stórutá, 48 klst. eftir gerviliðsaðgerð á öxl/aðgerð vegna skemmda á sinafestu eða slits á sin og 72 klst. eftir gyllinæðanám og gerviliðsaðgerð á hné. Af þessum 703 sjúklingum fengu 352 meðferð með EXPAREL liposomal og 351 fengu lyfleysu. Sjúklingar voru af víðeigandi kyni eftir skurðaðgerð (hlutfall karla/kvenna var 329/374), meðalaldur var 53,4 ár (á bilinu 18-88 ára [23,2% (n = 163) voru ≥ 65 ára og 6,3% (n = 44) voru ≥ 75 ára (þ.e. aldraðir einstaklingar)], líkamþyngdarstuðull (BMI) var 27,9 kg/m² (á bilinu 18,7-43,9) og flestir voru af hvítum kynþætti (82,9%). Aðalendapunktur í öllum lykilrannsóknum var flatarmál undir ferli (AUC) varðandi verkjastyrksskor. Úrlausnarmeðferð vegna verkja var til reiðu í öllum rannsóknum og hún var sérsniðin að tegund skurðargerðar og klínískri venju á þeim tíma sem rannsóknin fór fram.

Tafla 3 Samantekt á niðurstöðum meginendapunkta varðandi verki í 3. stigs rannsóknum

Rannsókn / gerð skurðaðgerðar	Skammtur af EXPAREL liposomal (n) / samanburðarlyfi (n)	Aðal-endapunktur	Meðferðarmunur (95% CI)	P-gildi ^a
Samantekt á niðurstöðum meginendapunkta varðandi verki í rannsóknum á staðbundinni verkjastillingu				
Svæðisdeyfing / Gyllinæðanám	266 mg (94) / lyfleysa (93)	AUC NRS-R ₀₋₇₂	-61 (-90, -31)	<0,0001
Svæðisdeyfing / Skurðaðgerð til að rétta stórutá	106 mg (97) / lyfleysa (96)	AUC NRS-R ₀₋₂₄	-22 (-35, -10)	0,0005
Samantekt á niðurstöðum meginendapunkta varðandi verki í rannsóknum á svæðisbundinni verkjastillingu				
Leiðsludeyfing í lærleggstaug / gerviliðsaðgerð á hné ^b	266 mg (92) / lyfleysa (91)	AUC NRS-R ₀₋₇₂	-96,5 (-144, -49)	<0,0001
Leiðsludeyfing í armflækju / gerviliðsaðgerð á öxl / aðgerð vegna skemmda á sinafestu eða slits á sin	133 mg (69) / lyfleysa (71)	AUC VAS ₀₋₄₈	-118 (-151, -84)	<0,0001

^a: p-gildi fyrir ekki síðri; b: rannsóknin á gerviliðsaðgerð á hné var samsett 2. stigs (1. hluti) og 3. stigs (2. hluti) rannsókn; aðeins niðurstöður 3. stigs koma fram hér.

AUC: flatarmál undir ferli; NRS-R: talnakvarði í hvíld; VAS: sjónrænn mælikvarði; (n): fjöldi einstaklinga.

Tafla 4 Samantekt á niðurstöðum meginendapunkta varðandi ópíóíða í 3. stigs rannsóknum

Gerð deyfingar / gerð skurðaðgerðar	Skammtur af EXPAREL liposomal / samanburðarlyfi	Notkun úrlausnarmeðferðar með ópíóíðum	Einstaklingar án meðferðar með ópíóíðum
Samantekt á niðurstöðum meginendapunkta varðandi ópíóíða í rannsóknum á staðbundinni verkjastillingu			
Svæðisdeyfing / Gyllinæðanám	266 mg / lyfleysa	Margfeldismeðaltal minnstu fervika: 9,9 samanborið við 18,2 MME (45% lækun á hlutfalli margfeldismeðaltala minnstu fervika (LS) á 72 klst. tímabili ; p=0,0006)	Án meðferðar með ópíóíðum á 72 klst. tímabili: (26/94) í EXPAREL liposomal arminum samanborið við (9/93) í lyfleysuarminum (p=0,0007)

Gerð deyfingar / gerð skurðaðgerðar	Skammtur af EXPAREL liposomal / samanburðarlyfi	Notkun úrlausnarmeðferðar með ópíóíðum	Einstaklingar án meðferðar með ópíóíðum
Svæðisdeyfing / Skurðaðgerð til að rétta stórutá	106 mg / lyfleysa	Meðaltal minnstu fervika: 3,8 samanborið við 4,7 töflur (19% lækkun á meðalfjölda af Percocet töflum (5 mg oxýkódon / 325 mg parasetamól) sem notaðar voru á 24 klst. tímabili ; p=0,0077)	Án meðferðar með ópíóíðum á 24 klst. tímabili: (7/97) í EXPAREL liposomal arminum samanborið við (1/96) í lyfleysuarminum (p=0,040)
Samantekt á niðurstöðum meginendapunkta varðandi ópíóíða í rannsóknum á svæðisbundinni verkjastillingu			
Leiðsludefying í lærleggstaug ^a / gerviliðsaðgerð á hné	266 mg / lyfleysa	Margfeldismeðaltal minnstu fervika: 93,2 samanborið við 122,1 MME (26% lækkun á hlutfalli margfeldismeðaltala minnstu fervika (LS) á 72 klst. tímabili; p=0,0016)	Engir einstaklingar voru án meðferðar með ópíóíðum eftir 72 klst. í báðum hópum.
Leiðsludefying í armflækju / gerviliðsaðgerð á öxl / aðgerð vegna skemmda á sinafestu eða slits á sin	133 mg / lyfleysa	Meðaltal minnstu fervika: 25,0 samanborið við 109,7 MME (77% lækkun á hlutfalli margfeldismeðaltala minnstu fervika (LS) á 48 klst. tímabili; p<0,0001)	Án meðferðar með ópíóíðum á 48 klst. tímabili: (9/69) í EXPAREL liposomal arminum samanborið við (1/71) í lyfleysuarminum (p=0,008)

^a: Rannsóknin á gerviliðsaðgerð á hné var samsett 2. stigs (1. hluti) og 3. stigs (2. hluti) rannsókn.
MME = Methos-of-Moments (vægisaðferð)

Af 1645 sjúklingum í klínísku rannsóknunum þar sem EXPAREL liposomal var notað til svæðisdeyfingar og leiðsludefyingar á útlægum taugum voru 469 sjúklingar 65 ára eða eldri og 122 sjúklingar voru 75 ára eða eldri.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á EXPAREL liposomal hjá einum eða fleiri undirhópum barna við verkjastillingu eftir skurðaðgerð (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Öryggi og lyfjahvörf þar sem EXPAREL var notað til svæðisdeyfingar hjá börnum 6 ára og eldri styðjast við upplýsingar úr rannsókn 319, 3. stigs opinni, fjölsetra rannsókn til að meta EXPAREL þegar það var gefið til íleiðslu hjá börnum á aldrinum 12 ára til yngri en 17 ára sem undirgengust aðgerð á hrygg (hópur 1, n = 61) og hjá börnum á aldrinum 6 ára til yngri en 12 ára sem undirgengust aðgerð á hrygg eða hjarta (hópur 2, n = 34). Í hópi 1 var einstaklingum slembiraðað 1:1 til að fá einn skammt af annað hvort EXPAREL 4 mg/kg (að hámarki 266 mg) eða búpívakaín HCl 2 mg/kg (að hámarki 175 mg). Í hópi 2 fengu allir einstaklingar einn skammt af EXPAREL 4 mg/kg (að hámarki 266 mg). Aðalmarkmið rannsóknarinnar var að meta lyfjahvörf EXPAREL hjá börnum 6 ára og eldri.

5.2 Lyfjahvörf

EXPAREL liposomal er búpívakaín sem er hjúpað í fjölblöðruna lípósóma lyfjagjafarkerfinu. Við gjöf losnar búpívakaín hægt úr lípósómunum á löngu tímabili.

Frásög

Gjöf EXPAREL liposomal veldur mælanlegum gildum búpívakaíns í blóðvökva í 96 klukkustundir eftir staðbundna íferðardeyfingu og í 120 klukkustundir eftir leiðsludefyingu. Almennt hefur

leiðsludefying í útlimum sýnt gildi búpívakaíns í blóðvökva til lengri tíma samanborið við staðbundna íferðardeygingu. Gildi búpívakaíns í blóðvökva í kjölfar gjafar EXPAREL liposomal helst ekki í hendur við staðbundna verkun. Hraði altæks frásogs búpívakaíns fer eftir heildarmagni skammts sem gefinn er, íkomuleið og hversu æðaríkur íkomustaðurinn er.

Lýsandi tölfræði fyrir lyfjahvarfabreytur með dæmigerðum skömmtum af EXPAREL liposomal fyrir svæðisdeygingu hjá fullorðnum er sýnd í töflu 5 og fyrir leiðsludefyingu í útlæga taug í töflu 6.

Tafla 5 Samantekt lyfjahvarfabreyta fyrir búpívakaín eftir gjöf stakra skammta af EXPAREL liposomal við svæðisdeygingu hjá fullorðnum

Breytur	Gjöf á skurðsvæði	
	Skurðaðgerð til að rétta stórutá 106 mg (8 ml)	Gyllinæðanam 266 mg (20 ml)
	(N = 26)	(N = 25)
C _{max} (ng/ml)	166 (92,7)	867 (353)
T _{max} (klst.)	2 (0,5-24)	0,5 (0,25-36)
AUC _(0-t) (klst. • ng/ml)	5864 (2038)	16.867 (7868)
AUC _(inf) (klst. • ng/ml)	7105 (2283)	18.289 (7569)
t _{1/2} (klst.)	34 (17)	24 (39)

AUC_{0-t} = flatarmál undir blóðvökvaþéttni á móti tíma-ferli frá tíma 0 til tíma síðustu mælanlegrar þéttni; AUC_{inf} = flatarmál undir blóðvökvaþéttni á móti tíma-ferli frá tíma 0 óendanlega framreiknað;

C_{max} = hámarksþéttni í blóðvökva; T_{max} = tími þar til C_{max} er náð; t_{1/2} = sýnilegur lokahelmingunartími brotthvarfs.

Tafla 6 Samantekt lyfjahvarfabreyta fyrir búpívakaín eftir gjöf stakra skammta af EXPAREL liposomal við leiðsludefyingu á útlægum taugum hjá fullorðnum

Breytur	Leiðsludefying á útlægum taugum (skurðaðgerð)			
	Leiðsludefying í lærleggstaug (Gerviliðsaðgerð á hné)		Leiðsludefying á armflækju (Gerviliðsaðgerð á öxl)	
	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} (klst.)	72	72	48	49
AUC _(0-t) (klst. • ng/ml)	11.878 (7.870)	22.099 (11.137)	11426,28 (7855)	28669,07 (13205)
AUC _(inf) (klst. • ng/ml)	18.452 (12.092)	34.491 (5.297)	12654,57 (8031)	28774,03 (13275)
t _{1/2} (klst.)	29,0 (24)	18,2 (6)	11 (4)	15 (6)

AUC_{0-t} = flatarmál undir blóðvökvaþéttni á móti tíma-ferli frá tíma 0 til tíma síðustu mælanlegrar þéttni; AUC_{inf} = flatarmál undir blóðvökvaþéttni á móti tíma-ferli frá tíma 0 óendanlega framreiknað;

C_{max} = hámarksþéttni í blóðvökva; T_{max} = tími þar til C_{max} er náð; t_{1/2} = sýnilegur lokahelmingunartími brotthvarfs.

Dreifing

Við notkun EXPAREL liposomal losnar búpívakaín úr lípósómanetju með flóknum hætti sem felur í sér enduruppröðun varnandi fituhimna og síðan flæði lyfsins í kjölfarið á löngu tímabili. Eftir að búpívakaín er losað úr EXPAREL liposomal og frásogað í blóðrásina er búist við að búpívakaín dreifist á sama hátt og ef um önnur lyfjaform með búpívakaín HCl væri að ræða.

Búpívakaín dreifist að nokkru leyti í alla líkamsvefi, en mikil þéttni kemur fram í líffærum með mikið gegnflæði á borð við lifur, lungu, hjarta og heila. Hraði og umfang dreifingar eru háð vægi prótínbindingar í blóðvökva, vægi jónunar og leysanleika fitu. Búpívakaín hefur mikla hæfni til prótínbindingar (95%) einkum við glýkóprótín α 1-sýru og einnig albúmín við hærri þéttni. Prótínbinding búpívakaíns í blóðvökva er háð þéttni. Í heimildum var tilkynnt var um útráttarhlutfall

lifrar sem nam 0,37 fyrir búpívakaín eftir gjöf í bláæð. Greint hefur verið frá dreifingarrúmmáli við jafnvægi sem nemur 73 l fyrir búpívakaín.

Umbrot

Staðeyfilyf af gerð amíða, svo sem búpívakaín, umbrotna aðallega í lifur fyrir tilstilli samtengingar við glúkúronsýru. Búpívakaín umbrotnar að verulegu leyti eins og glögg sést á litlu magni móðurefnisins í þvagi. Pípekólýlxýlidín (PPX) er megin umbrotsefni búpívakaíns; u.þ.b. 5% búpívakaíns umbreytast í PPX. Megin lifrarensímið í myndun PPX reyndist vera CYP3A4, byggt á frymisögnum í lifur, en einnig er mögulegt að CYP2C19 og CYP2D6 hafi minniháttar hlutverki að gegna. Hýdroxýltenging arómátíska hringsins er einnig mikilvæg umbrotaleið og leiðir af sér minniháttar umbrotsefni. Gert er ráð fyrir að lípíðhlutar lípósómanna gangist undir svipað umbrotaferli og náttúruleg lípíð.

Brotthvarf

Nýrun eru megin útskilnaðarlíffærið fyrir flest staðeyfilyf og umbrotsefni þeirra. Aðeins 6% af búpívakaíni skiljast óbreytt út með þvagi. Ýmsar lyfjahvarfabreytur staðeyfilyfsins geta breyst verulega fyrir tilstuðlan nýrnasjúkdóms, þátta sem hafa áhrif á sýrustig þvags og blóðflæðis nýrna. Byggt á þessari vitneskju skulu lækna gæta varúðar þegar staðeyfilyf eru notuð handa sjúklingum með nýrnasjúkdóm, þ.m.t. EXPAREL liposomal. Samkvæmt þýðislíkönum fyrir lyfjahvörf sem byggjast á klínískum rannsóknum með EXPAREL liposomal er úthreinsun á bilinu frá 22,9 l/klst. í rannsóknum á íferðardeyfingu á sárum til 10,6 l/klst. við svæðisbunda verkjastillingu og þar sem lyfjahvörfin eru þannig að frásog er hægara en brotthvarf (flip-flop kinetics) gefur það rétta mynd af hraða frásogs.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Lyfjahvörf búpívakaíns eftir gjöf eins skammts af EXPAREL til svæðisdeyfingar voru svipuð hjá börnum og fullorðnum við sömu skurðaðgerðir. Samantekt lyfjahvarfabreyta búpívakaíns þegar EXPAREL er gefið til staðdeyfingar við skurðaðgerð á hrygg eða brjóstholsaðgerð á hjarta hjá börnum 6 ára og eldri eru sýndar í töflu 7.

Tafla 7 Samantekt lyfjahvarfabreyta fyrir búpívakaín ásamt EXPAREL og búpívakaín HCl

Rannsókn nr.	Þýði	Rannsóknarlyf (skammtur)	Heildar C_{max} (ng/ml)	Heildar T_{max} (klst.)	$AUC_{(0-t)}$ (ng*klst./ml)	$AUC_{(0-inf)}$ (ng*klst./ml)
			Meðaltal (SD)	Miðgildi (lág, há)	Meðaltal (SD)	Meðaltal (SD)
Aðgerðir á hrygg						
319	Hópur 1: 12 til < 17 ára (N = 16)	EXPAREL 4 mg/kg	357 (121)	1,1 (0,3; 26,1)	9.043 (3.763)	14.246 (9.119)
	Hópur 1: 12 til < 17 ára (N = 15)	Búpívakaín 2 mg/kg	564 (321)	0,9 (0,3; 2,5)	5.233 (2.538)	5.709 (3.282)
	Hópur 2: 6 til < 12 ára (N = 2)	EXPAREL 4 mg/kg	320 (165)	7,4 (2,4; 12,3)	10.250 (5.957)	11.570 (7.307)
Brjóstholsaðgerðir á hjarta						
319	Hópur 2: 6 til < 12 ára (N = 21)	EXPAREL 4 mg/kg	447 (243)	22,7 (0,2; 54,5)	16.776 (7.936)	26.164 (28.038)

Aldraðir

Í þýðislíkönunum fyrir lyfjahvörf sem byggð voru á leiðsludeyfingu og íferðardeyfingu á sárum í klínískum rannsóknum sást u.þ.b. 29% lækkun á úthreinsun hjá öldruðum sjúklingum sem var ekki talið vera klínískt marktækt.

Skert lifrarsarfsemi

Ýmsar lyfjahvarfabreytur staðdeyfilyfja geta breyst ef lifrarsjúkdómur er fyrir hendi. Í rannsókn á gjöf EXPAREL liposomal hjá sjúklingum með vægan eða í meðallagi slæman lifrarsjúkdóm kom í ljós að ekki þurfti að aðlaga skammta hjá þessum sjúklingum. Byggt á því sem vitað eru um staðdeyfilyf af gerð amíða, á borð við búpívakaín, ættu læknar engu að síður að hafa í huga að sjúklingar með lifrarsjúkdóm kunna að vera næmari fyrir hugsanlegum eiturverkunum af völdum staðdeyfilyfja af gerð amíða, einkum þeir sem eru með slæman lifrarsjúkdóm.

Skert nýrnastarfsemi

Þýðisgreining á lyfjahvörfum í gögnum úr klínískum rannsóknum á EXPAREL liposomal með leiðsludeyfinu sýndu engin áhrif af völdum vægrar eða miðlungs skerðingar á nýrnastarfsemi. EXPAREL liposomal var ekki rannsakað hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Lyfjahvörf eftir þýði

Byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum varðandi leiðsludeyfinu á útlægum taugum höfðu aldur, kyn, líkamsþyngd og kynþáttur ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf EXPAREL liposomal.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Langtímarannsóknir hafa ekki verið framkvæmdar á dýrum til að meta krabbameinsvaldandi áhrif búpívakaíns. Möguleg stökkbreytandi áhrif af völdum búpívakaín hafa ekki verið ákvörðuð.

Búpívakaín berst yfir fylgju. Búpívakaín olli eiturverkunum á þroska þegar það var gefið undir húð hjá rottum og kaninum á meðgöngu í klínískt marktækum skömmtum. Vart varð við aukinn fjöldi dauðsfalla hjá fósturum og fósturvísu hjá kaninum og minnkaða lifun afkvæma hjá rottum. Áhrif búpívakaíns á frjósemi hafa ekki verið ákvörðuð.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Díerúkóýlfosfatidýlkólín (DEPC)
Dípalmitóýlfosfatidýlglyseról (DPPG)
Kólesteról til inndælingar
Tríkaprýlín
Natríumklóríð
Fosfórsýra
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

EXPAREL liposomal má ekki þynna með vatni eða öðrum vanþrýstnum lausnum þar sem slíkt veldur sundrun lípósómaagna.

Sóthreinsiefni til útvortis notkunar, svo sem póvidonjoð, reyndust valda verulegum milliverkunum við EXPAREL liposomal þegar lausnunum var blandað saman. Þetta stafar af yfirborðvirku eðli sóthreinsiefna sem veldur milliverkunum við fituefni. Ef sóthreinsiefni til útvortis notkunar eru hins vegar borin á yfirborð húðarinnar og látin þorna áður en staðbundin notkun EXPAREL liposomal á sér stað er ekki búist við neinum milliverkunum við eðlilega klíníska notkun.

6.3 Geymsluþol

Órofin hettuglós: 2 ár.

Eftir fyrstu opnun

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika EXPAREL liposomal eftir að það er dregið upp úr hettuglösum og flutt í pólýprópýlen sprautur í 48 klst. við geymslu í kæli (2°C til 8°C) eða í 6 klst. við geymslu við stofuhita (undir 25°C). Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími við notkun og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og eiga ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C nema það hafi verið opnað með smitgát við stýrðar og gildaðar aðstæður.

Eftir þynningu

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika EXPAREL liposomal meðan á notkun stendur í 24 klukkustundir við stofuhita (lægri en 25°C) þegar því er blandað saman við önnur lyfjaform búpívakaíns. Þegar því er blandað saman við 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð eða Ringer-laktatlausn hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur í 4 klst. þegar það er geymt í kæli (2°C til 8°C) og við stofuhita (lægri en 25°C). Frá örverufræðilegu sjónarmiði, nema aðferð við þynningu útiloki hættu á örverusmiti, skal nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími og geymsluskilyrði við notkun á ábyrgð notanda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Órofin hettuglös: Geymið í kæli (2°C til 8°C). Má ekki frjósa.

Órofin hettuglös með EXPAREL liposomal má einnig geyma við stofuhita (undir 25°C) í allt að 30 daga. Ekki skal setja hettuglösina aftur í kæli.

Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

10 ml eða 20 ml einnota hettuglös úr gleri af gerð I með gráum bútýlgúmmítappa með yfirborði úr etýlenetetraflúorótýleni og afrífanlegu smelluinnsigli úr áli/pólýprópýleni.

Fæst í pakkingum með 4 eða 10 hettuglösum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

EXPAREL liposomal hettuglös eru aðeins einnota.

Skoða skal útlit EXPAREL liposomal hettuglasa fyrir gjöf. Hvolfa skal þeim mörgum sinnum varlega til þess að dreifa ögnunum í ördreifunni rétt áður en hún er dregin úr hettuglasinu.

EXPAREL liposomal skal gefa með nál af stærð 25G eða sverari til að viðhalda uppbyggingu lípósóm búpívakaín agnanna.

Gefa má EXPAREL liposomal sem ördreifuna sem er reiðubúin til notkunar eða þynna hana þannig að þéttni hennar sé allt að 0,89 mg/ml (þ.e. 1:14 þynning miðað við rúmmál), með 9 mg/ml (0,9%) af natríumklóríð eða Ringer-laktatlausn.

Meðal íferðardeyfingarrúmmál fyrir hryggadgerðir í rannsókn 319 (31 cm × 2 hliðar × 3 lög / 1,5 ml íferðardeyfingar á hvern 1 cm) var 124 ml. Miðgildi íferðardeyfingarrúmmáls fyrir hjartaaðgerðir í rannsókn 319 (13 cm × 2 hliðar × 3 lög / 1,5 ml íferðardeyfingar á hvern 1 cm) var 52 ml.

Búpívakaín hýdróklóríð (lyfjaform án forðaverkunar) má gefa samtímis í sömu sprautu ef hlutfallið af skammti lausnarinnar með búpívakaín HCl í milligrömmum á móti EXPAREL liposomal er ekki meira en 1:2. Heildarmagn búpívakaín HCl og EXPAREL liposomal sem gefið er samtímis má ekki vera meira en 400 mg af jafngildi búpívakaín HCl hjá fullorðnum. Magnið af búpívakaíni í EXPAREL liposomal er tjáð sem frír basi af búpívakaíni og þegar heildarskammtur af búpívakaíni er reiknaður til samhliða gjafar skal því umreikna búpívakaín magnið yfir í jafngildi búpívakaín HCl með því að margfalda skammtinn af EXPAREL liposomal með stuðlinum 1,128.

Ef verið er að bæta EXPAREL liposomal við búpívakaín eða saltlausn, eða hvort tveggja, skiptir ekki máli í hvaða röð efnunum er blandað saman.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. nóvember 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml stungulyf, forðaördreifa
búpívakaíni

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas með 10 ml af stungulyfi, forðaördreifu inniheldur 133 mg af búpívakaíni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: dípalmítóýlfosfatidýlglyseról (DPPG), díerúkóýlfosfatidýlkólín (DEPC), kólesteról til inndælingar, tríkaprýlín, natríumklóríð, fosfórsýra og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, forðaördreifa

4 x 10 ml hettuglös

10 x 10 ml hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Einnota hettuglas

Til íleiðslu/notkunar við taugar

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

Lesið fylgiseðilinn til að fá upplýsingar um geymsluþol eftir að umbúðir eru rofnar og frekari upplýsingar um geymslu.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml stungulyf, forðaördreifa
búpívakaíni

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas með 20 ml af stungulyfi, forðaördreifunni inniheldur 266 mg af búpívakaíni.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig: dípalmítóýlfosfatidýlglyseról (DPPG), díerúkóýlfosfatidýlkólín (DEPC), kólesteról til inndælingar, tríkaprýlín, natríumklóríð, fosfórsýra og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, forðaördreifa

4 x 20 ml hettuglös

10 x 20 ml hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Einnota hettuglas

Til íleiðslu/notkunar við taugar

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

Lesið fylgiseðilinn til að fá upplýsingar um geymsluþol eftir að umbúðir eru rofnar og frekari upplýsingar um geymslu.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN HETTUGLASS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml stungulyf, forðaördreifa
búpívakáin
til íleiðslu/notkun við taugar

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

133 mg/10 ml

6. ANNAÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN HETTUGLASS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml stungulyf, forðaördreifa
búpívakáin
til íleiðslu/notkun við taugar

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

266 mg/20 ml

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml stungulyf, forðaördreifa
EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml stungulyf, forðaördreifa
búpívakaín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um EXPAREL liposomal og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa EXPAREL liposomal
3. Hvernig gefa á EXPAREL liposomal
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á EXPAREL liposomal
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um EXPAREL liposomal og við hverju það er notað

EXPAREL liposomal er staðdeyfilyf sem inniheldur virka innihaldsefnið búpívakaín.

EXPAREL liposomal er notað handa fullorðnum sjúklingum til að draga úr verkjum í tilteknum líkamshluta eftir skurðaðgerð (svo sem á hnjá- eða axlarliðum).

EXPAREL liposomal er einnig notað handa fullorðnum og börnum 6 ára og eldri til að draga úr verkjum í litlum eða meðalstórum skurðsárum eftir skurðaðgerð.

2. Áður en byrjað er að gefa EXPAREL liposomal

EKKI má gefa þér lyfið:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir búpívakaíni (eða öðrum svipuðum staðdeyfilyfjum) eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6 í fylgiseðli þessum).
- ef þú ert þunguð og þarft að fá inndælingu með staðdeyfilyfi efst í leggöngin, nærri leghálsi. Búpívakaín getur valdið ófæddu barni alvarlegum skaða ef það er notað í þessum tilgangi.
- í æð eða liði.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ekki má nota EXPAREL liposomal við stórar skurðaðgerðir í kviðarholi, æðum eða brjóstholi.

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en EXPAREL liposomal er gefið:

- ef þú ert með hjartakvilla;
- ef þú ert með lifrar- eða nýrnakvilla.

Notkun EXPAREL liposomal getur valdið tímabundinni skerðingu á skynnæmi eða hreyfigetu. Hugsanlega verður vart við breytingu á snertitilfinningu eða eðlilegri getu til hreyfingar í allt að 5 daga eftir að lyfið er gefið.

Stundum hefur verið tilkynnt um eftirfarandi kvilla við notkun annarra staðdeyfilyfja:

- Ofnæmisviðbrögð

Ofnæmisviðbrögð kunna að koma fram í mjög sjaldgæfum tilvikum eftir gjöf hvaða staðdeyfilyfs sem er. Þau teikn um ofnæmisviðbrögð sem hafa skal auga með eru m.a.: ofsakláði eða húðútbrot, þroti kringum augu, á andliti, vörum, munni eða hálsi, mæði eða öndunarefðiðleikar, sundltilfinning eða yfirlið, eða hiti. **Leita skal tafarlaust til læknis** ef vart verður við einhver þessara einkenna eftir gjöf EXPAREL liposomal þar sem þau geta reynst lífshættuleg í mjög sjaldgæfum tilvikum (sjá einnig kafla 4 í þessum fylgiseðli).

- Taugakvillar

Stundum geta eiturvekanir í miðtaugakerfi einnig komið fram. Fyrstu teikn um slíkt geta m.a. verið eftirfarandi: óeirð, kvíði, talerfiðleikar, vönkun, ógleði eða uppköst, náladofi í munni og vörum, málmbragð, eyrnasuð, sundl, þokusýn, skjálfti eða kippir, þunglyndi, svefnhöfgi. **Leita skal tafarlaust til læknis** ef vart verður við einhver þessara einkenna eftir gjöf EXPAREL liposomal. Alvarlegri aukavekanir sem fylgja of mikilli gjöf búpívakaíns eru m.a. krampar, meðvitundarleysi og hjartaáfall (sjá einnig kafla 4 í þessum fylgiseðli).

- Hjartakvillar

Stundum geta hjartakvillar einnig komið fram í kjölfar notkunar staðdeyfilyfja. Teikn sem hafa skal augu með geta m.a. verið eftirfarandi: óeðlilegur/óreglulegur hjartsláttur, lágur blóðþrýstingur, yfirlið, sundl eða vönkun, þreyta, mæði, eða verkur fyrir brjósti. Hjartaáfall getur einnig stundum átt sér stað. **Leita skal tafarlaust til læknis** ef vart verður við einhver þessara einkenna eftir gjöf EXPAREL liposomal (sjá einnig kafla 4 í þessum fylgiseðli).

- Methemóglóbíndreyri

Methemóglóbíndreyri er blóðröskun sem hefur áhrif á rauð blóðkorn. Þessi kvilli getur komið tafarlaust eða nokkrum klukkustundum eftir notkun staðdeyfilyfja. Teikn og einkenni sem hafa skal augu með geta m.a. verið eftirfarandi: fölvi eða grámi/blámi á húð, mæði, vönkun eða yfirlið, ringlun, hjartsláttarónot eða verkur fyrir brjósti. **Leita skal tafarlaust til læknis** ef vart verður við einhver þessara einkenna eftir gjöf EXPAREL liposomal. Stundum getur methemóglóbíndreyri valdið alvarlegri einkennum á borð við óreglulegan hjartslátt, flog, dá og jafnvel dauða (sjá einnig kafla 4 í þessum fylgiseðli).

- Brjóskeysing

Brjóskeysing (niðurbrot brjósks í liðum við bein) hefur komið fram hjá sjúklingum sem fá innrennsli með staðdeyfilyfjum í lið. Ekki má nota EXPAREL liposomal í innrennsli í liði.

Börn og unglingar

EXPAREL liposomal er ekki ætlað til notkunar hjá börnum yngri en 6 ára til að lina sársauka í litlum til meðalstórum sárum í kjölfar skurðaðgerðar. Lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

EXPAREL liposomal er ekki ætlað til notkunar hjá börnum og unglíngum undir 18 ára aldri til að lina sársauka í tilteknum líkamshluta í kjölfar skurðaðgerðar (svo sem á hjná- og axlarliðum). Lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða EXPAREL liposomal

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð.

Skaðlegt getur verið að taka tiltekin lyf saman. Einkum skaltu láta lækinn vita ef þú tekur eitthvað af eftirfarandi:

- Nítröt/Nítrít - tríglýserylnítrat, nítróprússíð, nituroxíð, tvínituroxíð;
- Staðdeyfilyf - bensókaín, lídókaín, búpívakaín, mepívakaín, tetrakaín, prílókaín, prókaín, artikaín, rópívakaín;
- Lyf við hjartsláttartruflunum – lyf notuð til við óreglulegum hjartslætti (hjartsláttartruflun), eins og lídókaín og mexíletín;
- Krabbameinslyf - cýklófosfamíð, flútamíð, rasbúríkasi, ísófamíð, hýdroxýkarbamíð;
- Sýklalyf - dapsón, súlfónamíð, nítrófúrantóín, para-amínósalisýlsýra;
- Malaríulyf - klórókín, prímakín, kínín;
- Krampaleysandi lyf - fenýtóín, natríum valpróat, fenóbarbítal;
- Önnur lyf - parasetamól, metóklópramíð (við magakvillum og ógleði); súlfasalasín (við bólgusjúkdómum), póvidonjoð (sótthreinsiefni til útvortis notkunar).

Ef þú ert í vafa um einhver þessara lyfja skaltu leita til læknisins.

Meðganga og brjóstgjöf

EXPAREL liposomal er **EKKI** ráðlagt á meðgöngu eða handa konum á barneignaraldri sem nota ekki getnaðarvarnir. Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal láta lækinn eða hjúkrunarfræðing vita áður en lyfið er gefið.

EXPAREL liposomal berst í brjóstamjólki í mjög litlu magni og gæti valdið alvarlegum aukaverkunum hjá ungbarninu. Leitaðu ráða hjá læknum áður en þú gefur barninu brjóst. Hann mun ákveða hvort þú skulir hætta að gefa barninu brjóst eða hvort þú ættir ekki að fá lyfið.

Akstur og notkun véla

EXPAREL liposomal getur haft áhrif á snertitilfinningu eða eðlilega getu til hreyfingar í allt að 5 daga eftir að þú færð lyfið. Þú skalt ekki aka eða nota tæki eða vélar ef vart verður við einhverjar af þessum aukaverkunum.

EXPAREL liposomal inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 21 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju 10 ml hettuglasi og 42 mg í hverju 20 ml hettuglasi. Þetta jafngildir 1,1% og 2,1%, í þessari röð, af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig gefa á EXPAREL liposomal

EXPAREL liposomal verður gefið af læknum meðan á skurðaðgerð stendur.

Ráðlagður skammtur er ákveðinn af læknum. Hann fer eftir þeirri verkjastillingu sem þú þarft og þeim hluta líkamans sem lyfinu er sprautað í. Hann fer einnig eftir stærð skurðsvæðisins og líkamlegu ástandi þínu.

EXPAREL liposomal verður gefið með inndælingu. Læknirinn mun sprauta EXPAREL liposomal á einn af eftirfarandi stöðum:

- skurðsvæði;
- nálægt taugum sem tengjast því líkamssvæði þar sem skurðaðgerð hefur verið framkvæmd.

Ef gefinn er stærri skammtur EXPAREL liposomal en mælt er fyrir um

EXPAREL liposomal er ætlað til notkunar af þjálfuðum læknum sem munu mæla blóðþrýstinginn, hjartsláttartíðni, öndunartíðni, meðvitund og hafa eftirlit með teiknum sem gefa til kynna að þú hafir fengið of mikið búpívakaíni eftir að EXPAREL liposomal er gefið.

Leita skal tafarlaust til læknis ef vart verður við einhverjar eftirfarandi aukaverkana eftir gjöf EXPAREL liposomal (sjá einnig kafla 4 í fylgiseðlinum). Þær eru merki um að of mikið magn hafi verið gefið af búpívakaíni.

- krampar;
- meðvitundarleysi;
- óeirð eða kvíði;
- talerfiðleikar;
- sundltilfinning eða vönkun;
- ógleði eða uppköst;
- náladofi í munni og vörum;
- breytingar á sjón, heyrn eða bragðskyni;
- skjálfti eða kippir;
- svefndrungi, ringlun eða skert árvekni;
- hækkaður eða lækkaður blóðþrýstingur;
- aukin eða minnkuð hjartsláttartíðni.

Ef gleymist að taka skammt af EXPAREL liposomal

Ólíklegt er að skammtur gleymist. Læknirinn mun aðeins gefa þér EXPAREL liposomal einu sinni (meðan á skurðaðgerð stendur).

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Leita skal tafarlaust til læknis ef vart verður við einhverjar eftirfarandi alvarlegra aukaverkana sem tilkynnt hefur verið um við notkun annarra staðdeyfilyfja (sjá kafla 2):

- óeðlilegur/óreglulegur hjartsláttur, lágur blóðþrýstingur, yfirlið, sundl eða vönkun, þreyta, mæði, verkur fyrir brjósti, hjartastopp (einkenni frá hjarta- og æðakerfi).
- eirðarleysi, kvíði, talerfiðleikar, vönkun, ógleði eða uppköst, doði og náladofi í munni og vörum, málmbragð, eyrnasuð, sundl, óskýr sjón, skjálfti eða kippir, þunglyndi, svefnhöfgi, köst (einkenni frá miðtaugakerfi).
- ofsakláði eða húðútbrot, þroti kringum augu, í andliti, vörum, munni eða hálsi, mæði eða öndunarerfiðleikar, hraður hjartsláttur, ógleði, uppköst, sundl- eða yfirliðstilfinning, eða hiti (einkenni ofnæmisviðbragða).
- fólvi eða grámi/blámi á húð, mæði, vönkun eða yfirlið, ringlun, hjartsláttarónot, verkur fyrir brjósti, óreglulegur hjartsláttur, flog eða dá (einkenni um methemóglóbíndreyra).

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- breytingar á bragðskyni;
- hægðatregða;
- ógleði eða uppköst;
- tilfinningaleysi í munni.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- hitatilfinning;
- mar eða byltur;
- óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknar;
- verkur í liðum;
- minnkuð hreyfigeta eða ósjálfráðar/stjórnlausar líkamshreyfingar;
- áverkar, verkir, krampar, kippir eða slappleiki í vöðvum;
- sviði;
- höfuðverkur;
- skert skynnæmi;
- kláði í húð eða húðerting.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir fram hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- óþægindi í kvið, uppþemba eða meltingartruflanir;
- niðurgangur;
- munnþurrkur, erfiðleikar eða verkir við kyngingu;
- kláði innan í munni;
- óhófleg munnvatnsseyting;
- kuldahrollur;
- verkur (í kvið, á sárasvæði, í vöðvum, nára, höndum eða fótum);
- þroti í ökklum, fótum, fótleggjum eða liðum;
- stífleiki í liðum;
- óeðlilegt hjartalínurit;
- blóð úr endaparmi, venjulega með hægðum;
- þreytutilfinning;
- lömum að hluta til;
- öndunarerfiðleikar;
- roði í húð kringum sárasvæði;
- fylgikvillar (t.d. roði, þroti, verkur) tengdir sárasvæði;
- óhófleg svitamyndun;
- uplitun á nöglum.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- geta ekki haft þvaglát (þ.e. að tæma þvagblöðruna að hluta eða öllu leyti);
- EXPAREL liposomal virkar ekki.

Sumar af ofangreindum aukaverkunum hafa komið fyrir oftast hjá börnum og unglingum 6 ára og eldri.

Aðrar aukaverkanir sem gera komið fyrir hjá börnum og unglingum 6 ára og eldri

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- blóðleysi

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- náladofi;
- heyrnartap;
- hröð öndun;
- seinkuð vöknun eftir deyfingu.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á EXPAREL liposomal

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðum hettuglassins á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Órofin og innsiglið hettuglös með EXPAREL liposomal má einnig geyma við stofuhita (undir 25°C) í allt að 30 daga. Ekki skal setja hettuglösina aftur í kæli.

Eftir fyrstu opnun

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika EXPAREL liposomal eftir að það er dregið upp úr hettuglösum og flutt í pólýprópýlen sprautur í 48 klst. við geymslu í kæli (2°C til 8°C) eða í 6 klst. við geymslu við stofuhita (undir 25°C). Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími við notkun og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og eiga ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C nema það hafi verið opnað með smitgát við stýrðar og gildaðar aðstæður.

Eftir þynningu

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika EXPAREL liposomal meðan á notkun stendur í 24 klukkustundir við stofuhita (lægri en 25°C) þegar því er blandað saman við önnur lyfjaform búpívakaíns. Þegar því er blandað saman við 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð eða Ringer-laktatlausn hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur í 4 klst. þegar það er geymt í kæli (2°C til 8°C) og við stofuhita (lægri en 25°C). Frá örverufræðilegu sjónarmiði, nema aðferð við þynningu útiloki hættu á örverusmiti, skal nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími og geymsluskilyrði við notkun á ábyrgð notanda.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

EXPAREL liposomal inniheldur

Virka innihaldsefnið er búpívakaín. Hver ml inniheldur 13,3 mg af búpívakaíni sem stungulyf, forðaördreifa með lípósómum.

Hvert hettuglas með 10 ml af stungulyfi, forðaöldreifu inniheldur 133 mg af búpívakaíngrunni.

Hvert hettuglas með 20 ml af stungulyfi, forðaöldreifu inniheldur 266 mg af búpívakaíngrunni.

Önnur innihaldsefni eru díerúkóýlfosfatidýlkólín (DEPC), dípalmítóýlfosfatidýlglyseról (DPPG), kólesteról til inndælingar, tríkaprýlín, natríumklóríð, fosfórsýra og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti EXPAREL liposomal og pakkningastærðir

EXPAREL liposomal er hvítt eða beinhvítt stungulyf, forðaöldreifa.

Það fæst í 10 ml eða 20 ml einnota hettuglösum úr gleri, með gráum bútýlgúmmítappa með yfirborði úr etýlenetetraflúorótýleni og afrífanlegu smelluinnsigli úr áli/pólýprópýleni.

Hver pakkning inniheldur 4 eða 10 hettuglös.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath
K32 2 YD60
Írland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður:

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Mikilvægt: Lesa skal samantekt á eiginleikum lyfs fyrir notkun.

Hvert EXPAREL liposomal hettuglas er aðeins einnota.

Geyma skal órofin hettuglös með EXPAREL liposomal í kæli við 2°C til 8°C. EXPAREL má ekki frjósa.

Órofin og innsiglið hettuglös með EXPAREL liposomal má einnig geyma við stofuhita (lægri hita en 25°C) í allt að 30 daga. Ekki skal setja hettuglösin aftur í kæli.

Eftir fyrstu opnun

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika EXPAREL liposomal eftir að það er dregið upp úr hettuglösum og flutt í pólýprópylen sprautur í 48 klst. við geymslu í kæli (2°C til 8°C) eða í 6 klst. við geymslu við stofuhita (undir 25°C). Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími við notkun og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og eiga ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C nema það hafi verið opnað með smitgát við stýrðar og gildaðar aðstæður.

Eftir þynningu

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika EXPAREL liposomal meðan á notkun stendur í 24 klukkustundir við stofuhita (lægri en 25°C) þegar því er blandað saman við önnur lyfjaform búpívakaíns. Þegar því er blandað saman við 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð eða Ringer-laktatlausn hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur í 4 klst. þegar það er geymt í kæli (2°C til 8°C) og við stofuhita (lægri en 25°C). Frá örverufræðilegu sjónarmiði, nema aðferð við þynningu útiloki hættu á örverusmiti, skal nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað tafarlaust eru geymslutími og geymsluskilyrði við notkun á ábyrgð notanda.

Skoða skal útlit EXPAREL liposomal hettuglasa fyrir gjöf. Hvolfa skal þeim varlega til þess að dreifa ögnunum í ördreifunni rétt áður en hún er dregin úr hettuglasinu. Nauðsynlegt getur verið að hvolfa hettuglasinu mörgum sinnum ef innihald þess hefur myndað botnfall.

EXPAREL liposomal er aðeins ætlað til gjafar sem stakur skammtur. Hámarksskammtur á ekki að vera stærri en 266 mg (20 ml). Ráðlagður skammtur fyrir staðbundna íferðarþerapiu fer eftir stærð skurðsvæðis, nauðsynlegu magni fyrir viðkomandi svæði og einstaklingsbundnum þáttum sjúklinga sem geta haft áhrif á öryggi staðdeyfilyfja sem innihalda amíð (sjá samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

Gefa má EXPAREL liposomal sem ördreifuna sem er reiðubúin til notkunar eða þynna hana þannig að þéttni hennar sé allt að 0,89 mg/ml (þ.e. 1:14 þynning miðað við rúmmál), með 9 mg/ml (0,9%) af natríumklóríð eða Ringer-laktatlausn. EXPAREL liposomal má ekki blanda við nein önnur lyf eða þynna með vatni eða öðrum vanþrýstnum lausnum þar sem slíkt veldur sundrun lípósómaagna.

EXPAREL liposomal er lípósómalyf og ekki skal skipta því út fyrir önnur lyfjaform sem innihalda búpívakaín. Gefa má búpívakaín hýdróklóríð (lyfjaform án forðaverkunar) og EXPAREL liposomal samtímis í sömu sprautu ef hlutfallið af skammti búpívakaínlausnar í milligrömmum á móti EXPAREL liposomal er ekki meira en 1:2. Heildarmagn sem gefið er samhliða af búpívakaíni HCl og EXPAREL liposomal má ekki vera meira en sem jafngildir 400 mg af búpívakaíni HCl hjá fullorðnum. Magnið af búpívakaíni í EXPAREL liposomal er tjáð sem frír basi af búpívakaíni og þegar heildarskammtur af búpívakaíni er reiknaður til samhliða gjafar skal því reikna magnið af EXPAREL liposomal yfir í jafngildi af búpívakaíni HCl með því að margfalda skammtinn af EXPAREL liposomal 1,128 sinnum.

Gæta skal varúðar þegar EXPAREL liposomal og búpívakaín HCl eru gefin samhliða, einkum þegar þau eru gefin á staði þar sem mikið er af æðum og gert er ráð fyrir meira altæku frásogi (sjá samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.4).

Gefa má EXPAREL liposomal í kjölfar gjafar lídókaíns að 20 mínútum eða lengri tíma liðnum.

Þegar sóttþreinsiefni er borið á útvortis, svo sem póvidonjoð, þarf að leyfa svæðinu að þorna áður en EXPAREL liposomal er gefið á viðkomandi svæði. EXPAREL liposomal lausn má ekki komast í snertingu við sóttþreinsiefni á borð við póvidonjoðlausn.

EXPAREL liposomal skal gefa með hægri inndælingu (almennt 1 til 2 ml í hverri inndælingu) með nál af stærð 25G eða sverari. Framkvæma skal reglulegt útsog á skurðsvæði við gjöf eftir því sem er klínískt viðeigandi, til þess að athuga hvort blóð er til staðar og til að lágmarka hættu á inndælingu í æð fyrir slysi.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.