

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml pailginto atpalaidavimo injekcinė dispersija  
EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml pailginto atpalaidavimo injekcinė dispersija

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename mililitre yra 13,3 mg bupivakaino multivezikulinėje liposominėje dispersijoje.

Kiekviename 10 ml pailginto atpalaidavimo injekcinės dispersijos flakone yra 133 mg bupivakaino.

Kiekviename 20 ml pailginto atpalaidavimo injekcinės dispersijos flakone yra 266 mg bupivakaino.

### Pagalbinė (-ės) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

- Kiekviename 10 ml flakone yra 21 mg natrio.
- Kiekviename 20 ml flakone yra 42 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Pailginto atpalaidavimo injekcinė dispersija.

Nuo baltos iki balkšvos spalvos vandeninė liposominė dispersija.

Pailginto atpalaidavimo injekcinės dispersijos pH yra nuo 5,8 iki 7,8, ji yra izotoninė (260-330 mOsm/kg).

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

EXPAREL liposomal skirtas (žr. 5.1 skyrių):

- Suaugusiesiems peties rezginio blokadai arba šlauninio nervo blokadai slopinant pooperacinį skausmą.
- Suaugusiesiems ir 6 metų arba vyresniems vaikams srities blokadai, slopinant somatinį pooperacinį skausmą, sukeltą mažų ir vidutinio dydžio chirurginių žaizdų.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

EXPAREL liposomal turi būti skiriamas įstaigoje, kurioje dirba išmokytas personalas ir yra gaivinimo įranga, leidžianti gydyti pacientus, kuriems pasireiškia toksinio poveikio nervų sistemai ar širdžiai požymiai.

#### Dozavimas

EXPAREL liposomal rekomenduojama dozė suaugusiesiems ir 6 metų arba vyresniems vaikams apskaičiuojama atsižvelgiant į šiuos veiksnius:

- Operacinio ploto dydį
- Tai sričiai padengti reikalingą tūrį
- Individualias paciento savybes

Negalima viršyti didžiausios 266 mg (20 ml neatskiesto vaistinio preparato) dozės.

#### *Srities blokada (infiltracija aplink mažas ir vidutinio dydžio chirurgines žaizdas)*

- Pacientams, kuriems atliekama bunionektomija, iš viso skiriama 106 mg (8 ml) EXPAREL liposomal, iš jų 7 ml infiltruojami į audinius aplink osteotomijos vietą ir 1 ml infiltruojamas į poodinį audinį.
- Pacientams, kuriems atliekama hemoroidektomija, iš viso 266 mg (20 ml) EXPAREL liposomal praskiedžiama 10 ml izotoninio fiziologinio tirpalo iki bendrojo 30 ml tūrio, padalijama į šešis mėginius po 5 ml, suleidžiama įsivaizduojant išangės sfinkterį kaip laikrodžio ciferblatą ir lėtai infiltruojant po vieną mėginį ties kiekvienu lyginiu skaičiumi, taip sukuriant srities blokadą.
- 6 metų ir vyresniems pacientams vaikams, EXPAREL liposomal turi būti skiriama iki 4 mg/kg doze (neviršijant didžiausios 266 mg ribos). EXPAREL liposomal gali būti skiriama taip kaip yra arba papildyta normaliu (0,9 %) fiziologiniu tirpalu tūriui iki galutinės 0,89 mg/ml koncentracijos padidinti (t.y. 1:14 skiedimas pagal tūrį). Bendras papildymo tūris priklausys nuo pjūvio ilgio. Pavyzdžiai pateikti 6.6 skyriuje.

#### *Periferinių nervų blokada (šlauninio nervo ir peties rezginio blokada)*

- Pacientams, kuriems atliekama viso kelio sąnario artroplastika (angl. *total knee arthroplasty*, TKA), iš viso 266 mg (20 ml) EXPAREL liposomal skiriama kaip šlauninio nervo blokada.
- Pacientams, kuriems atliekama viso peties sąnario artroplastika arba rotatorių sausgyslių rekonstrukcija, iš viso 133 mg (10 ml) EXPAREL liposomal, atskiesto 10 ml izotoninio fiziologinio tirpalo iki bendro 20 ml tūrio, skiriama kaip peties rezginio blokada.

#### Skyrimas kartu su kitais lokalaus poveikio anestetikais

Lokalaus poveikio anestetikų toksinis poveikis sumuojasi, todėl, atsižvelgiant į lokalaus poveikio anestetikų dozę ir tęstinį EXPAREL liposomal farmakokinetinį poveikį, kartu juos reikėtų skirti atsargiai, stebint poveikį nervų bei širdies ir kraujagyslių sistemoms, susijusį su lokalaus poveikio anestetikų sisteminiu toksiniu poveikiu. Žr. 4.5 skyrių.

EXPAREL liposomal yra liposominės formos preparatas, jis neturėtų būti skiriamas pakaitomis su kitomis bupivakaino farmacinėmis formomis. Bupivakaino hidrochlorido (greito atpalaidavimo farmacinės formos) ir EXPAREL liposomal gali būti suleidžiama kartu tuo pačiu švirkštu, jeigu bupivakaino tirpalo ir EXPAREL liposomal dozių santykis miligramais neviršija santykio 1:2. Ruošiant mišinį bendras panaudoto bupivakaino kiekis (EXPAREL liposomal + bupivakaino HCl) neturi viršyti 400 mg bupivakaino HCl ekvivalentų suaugusiesiems. Daugiau informacijos žr. 4.4 skyriuje.

#### Ypatingos populiacijos

##### *Senyvi pacientai (65 metų ir vyresni)*

EXPAREL liposomal dozę senyviems pacientams reikia parinkti atsargiai, nes yra žinoma, kad bupivakainas daugiausia išskiriamas per inkstus, todėl bupivakaino sukeliamų toksinių reakcijų rizika gali būti didesnė pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi. Dozės keisti nereikia; tačiau negalima atmesti tikimybės, kad kai kurių senyvų pacientų jautrumas bus didesnis (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Senyviems pacientams gali padidėti kritimo rizika.

##### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Yra žinoma, kad bupivakainas arba jo metabolitai daugiausiai išskiriami per inkstus, todėl pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, toksinių reakcijų rizika gali būti didesnė. Parenkant EXPAREL liposomal dozę būtina įvertinti inkstų funkcijos sutrikimą (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Bupivakainas metabolizuojami kepenyse. Pacientams, kuriems yra lengvas (5–6 balai pagal Child-Pugh) arba vidutinio sunkumo (7–9 balai pagal Child-Pugh) kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia. Nepakanka duomenų, kad EXPAREL liposomal būtų galima rekomenduoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas ( $\geq 10$  balų pagal Child-Pugh skalę) (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

### *Vaikų populiacija*

EXPAREL liposomal galima skirti 6 metų ir vyresniems vaikams pacientams 4 mg/kg doze (neviršijant didžiausios 266 mg ribos), ją skiriant kaip vienkartinę srities vietinę blokadą mažų ir vidutinio dydžio chirurginių žaizdų somatiniam pooperaciniam skausmui gydyti.

EXPAREL liposomal saugumas ir veiksmingumas, skiriant kaip srities blokadą vaikams nuo 1 iki mažiau nei 6 metų, taip pat kaip nervų blokadą vaikams nuo 1 iki ne mažiau 18 metų, dar neištirti. Duomenų nėra.

EXPAREL liposomal negalima vartoti vaikams iki 1 metų amžiaus, nes dėl nebrandžios kepenų sistemos naujagimių ir kūdikių galimybės metabolizuoti anestetikus yra blogesnės.

### Vartojimo metodas

EXPAREL liposomal skirtas vartoti tik kaip infiltraciją arba leisti aplink nervus.

EXPAREL liposomal skiriamas tik vienkartinė doze.

EXPAREL liposomal suleidžiamas lėtai (paprastai vienos injekcijos metu suleidžiant nuo 1 iki 2 ml), dažnai aspiruojant, kai tai kliniškai reikalinga, – taip patikrinama, ar nėra kraujo, ir sumažinama netyčinio vaisto suleidimo į kraujagyslę rizika.

Siekiant išlaikyti liposominių bupivakaino dalelių struktūrinį vientisumą, EXPAREL liposomal suleidžiamas naudojant 25 ar didesnio skersmens adatą.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

## **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Padidėjęs jautrumas amidų tipo lokalaus poveikio anestetiniams vaistiniams preparatams.
- Akušerinė paracervikalinė blokada (anestezija) dėl vaisiaus bradikardijos ar mirties rizikos.
- Leidimas į kraujagyslę.
- Leidimas į sąnarį (žr. 4.4 skyrių).

## **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Veiksmingumas ir saugumas didžiųjų pilvo, kraujagyslių ir krūtinės ląstos operacijų metu neištirti.

### Lokalaus poveikio anestetikų sisteminis toksiškumas (LPAST)

Dėl galimos sunkių gyvybei pavojingų nepageidaujamų reakcijų rizikos, susijusios su bupivakaino skyrimu, visi preparatai, kurių sudėtyje yra bupivakaino, turi būti skiriami įstaigoje, kurioje dirba išmokytas personalas ir yra gaivinimo įranga, leidžianti gydyti pacientus, kuriems pasireiškia toksinio poveikio nervų sistemai ar širdžiai požymiai.

Sušvirkštus bupivakaino injekciją būtina atidžiai ir nuolat stebėti širdies ir kraujagyslių bei kvėpavimo (ventiliacijos adekvatumo) gyvybinių požymių ir paciento sąmonės būklę. Neramumas, nerimas, nerišli kalba, galvos sukimasis, tirpimas ir dilgčiojimas burnoje bei lūpose, metalo skonis burnoje,

spengimas ausyse, galvos svaigimas, neryškus matymas, drebulys, trūkčiojimas, slopinimas ar mieguistumas gali būti pirmieji toksinio poveikio centrinei nervų sistemai požymiai.

Toksinės lokalaus poveikio anestetiko koncentracijos kraujyje slopina širdies laidumą ir jaudrumą, o tai gali sukelti atrioventrikulinę blokadą, skilvelių aritmijas ir širdies sustojimą, kuris gali būti mirtinas. Be to, toksinės lokalaus poveikio anestetikų koncentracijos kraujyje slopina širdies raumens kontraktiliškumą ir sukelia periferinę vazodilataciją, o tai lemia širdies minutinio tūrio ir arterinio kraujo spaudimo sumažėjimą.

Ūminės kritinės situacijos dėl lokalaus poveikio anestetikų toksinio poveikio nervų arba širdies ir kraujagyslių sistemai paprastai susijusios su didele lokalaus poveikio anestetikų koncentracija plazmoje, kuri susidaro gydymo metu arba netyčia suleidus lokalaus poveikio anestetiko į kraujagyslę (žr. 4.3 ir 4.9 skyrius).

Leidžiant kelias bupivakaino ir kitų preparatų, kurių sudėtyje yra amidų, dozes, dėl lėtos veikliosios medžiagos ar jos metabolitų akumuliacijos arba dėl lėtos metabolinės degradacijos su kiekviena pakartotine doze gali reikšmingai padidėti koncentracija plazmoje. Koncentracijų padidėjimo kraujyje tolerancija priklauso nuo paciento būklės.

Galimi LPAST atvejai buvo nustatyti vaistinių preparatų pateikus į rinką. Nors dauguma jų su fiksuotu pradžios laiku buvo nustatyti per mažiau nei 1 valandą nuo EXPAREL liposomal vartojimo, nedideliame atvejų skaičiui nustatytas pradžios laikas buvo didesnis nei 24 valandos. Galimų LPAST atvejų koreliacijos su chirurginėmis procedūromis ar vartojimo būdu vartojant EXPAREL liposomal nenustatyta, tačiau kartotinių EXPAREL liposomal dozių vartojimas, perdozavimas ar vartojimas kartu su kitais vietiniais anestetikais gali padidinti LPAST riziką (žr. 4.5 skyrių).

#### Poveikis nervų sistemai

Centrinės nervų sistemos reakcijoms būdingas sujaudinimas ir (arba) slopinimas. Gali pasireikšti neramumas, nerimas, galvos svaigimas, spengimas ausyse, neryškus matymas ar drebulys, o vėliau gali atsirasti traukulių. Tačiau sujaudinimas gali būti laikinas arba visai nepasireikšti, o kaip nepageidaujama reakcija pirmiausia gali pasireikšti slopinimas. Jį gali greitai pakeisti mieguistumas, pereinantį į sąmonės netekimą ir kvėpavimo sustojimą. Kiti galimi poveikio centrinei nervų sistemai požymiai yra pykinimas, vėmimas, šaltkrėtis ir vyzdžių susitraukimas. Su lokalaus poveikio anestetikų vartojimu susijusių traukulių dažnis priklauso nuo procedūros ir bendros skiriamos dozės.

Poveikis nervų sistemai taikant srities blokadą gali pasireikšti ilgalaike anestezija, parastezijomis, silpnumu ir paralyžiumi, kurie visi gali atsistatyti lėtai, nevisiškai arba visai neatsistatyti.

#### Širdies ir kraujagyslių sistemos funkcijos sutrikimas

Bupivakaino taip pat reikėtų atsargiai skirti pacientams, kuriems yra širdies ir kraujagyslių sistemos funkcijos sutrikimų, nes jiems funkcijų pakitimai, susiję su šių vaistinių preparatų sukeliamu atrioventrikulinio laidumo pailgėjimu, gali būti sunkiau kompensuojami.

#### Kepenų funkcijos sutrikimas

Bupivakainas metabolizuojamas kepenyse, todėl jį būtina atsargiai vartoti pacientams, sergantiems kepenų liga. Pacientams, kurie serga sunkia kepenų liga, kyla didesnė rizika, kad susidarys toksinė koncentracija plazmoje dėl negalėjimo normaliai metabolizuoti lokalaus poveikio anestetiko. Pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia kepenų liga, reikia apsvarstyti atidesnį sisteminio vietinio anestetiko toksiškumo stebėjimą (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

#### Inkstų funkcijos sutrikimas

Tik 6 % bupivakaino nepakitusio preparato pavidalu išsiskiria į šlapimą. Žinoma, kad bupivakaino metabolitai daugiausia išskiriami per inkstus. Išsiskyrimą su šlapimu veikia šlapimo sistemos perfuzija

ir veiksniai, kurie turi įtakos šlapimo pH. Dėl rūgštesnio šlapimo vietinių anestetikų pašalinimas per inkstus pagreitinėja. Sergant inkstų liga, veikiant veiksniams, kurie keičia šlapimo pH ir kraujotaką inkstuose, įvairūs lokalaus poveikio anestetikų farmakokinetiniai parametrai gali reikšmingai pasikeisti. Todėl pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, šio vaistinio preparato sukeliamų toksinių reakcijų rizika gali būti didesnė.

### Alerginės reakcijos

Retai gali pasireikšti alerginio tipo reakcijų dėl padidėjusio jautrumo vietiniams anestetikams arba kitoms sudedamosioms medžiagoms. Šioms reakcijoms būdingi tokie požymiai kaip dilgėlinė, niežulys, eritema, angioneurozinė edema (įskaitant gerklų edemą), tachikardija, čiaudėjimas, pykinimas, vėmimas, galvos svaigimas, sinkopė, padidėjęs prakaitavimas, pakilusi temperatūra ir galimi anafilaksinei reakcijai būdingi simptomai (įskaitant sunkią hipotenziją). Gauta pranešimų apie kryžminį jautrumą tarp amidų tipo lokalaus poveikio anestetikų grupei priklausančių preparatų. Alergijos simptomams gydyti taikomas simptominis gydymas.

### Chondrolizė

Lokalaus poveikio anestetikų, įskaitant EXPAREL liposomal, infuzijų skirti į sąnario ertmę po artroskopinių ar kitų chirurginių procedūrų negalima (žr. 4.3 skyrių). Vaistinį preparatą pateikus į rinką gauta pranešimų apie chondrolizės atvejus pacientams po tokių infuzijų.

### Methemoglobinemija

Pranešta apie methemoglobinemijos atvejus, susijusius su lokalaus poveikio anestetikų vartojimu. Nors methemoglobinemijos rizika kyla visiems pacientams, šio sutrikimo pasireiškimo tikimybė didesnė kūdikiams iki 6 mėnesių ir pacientams, kuriems pasireiškia gliukozės-6-fosfatdehidrogenazės trūkumas, įgimta arba idiopatinė methemoglobinemija, širdies ar plaučių funkcijos sutrikimas arba kurie kartu vartoja oksiduojančių medžiagų ar jų metabolitų (žr. 4.5 skyrių). Jeigu šiems pacientams reikia skirti lokalaus poveikio anestetikų, rekomenduojama atidžiai stebėti, ar nepasireiškia methemoglobinemijos simptomai ir požymiai.

Methemoglobinemijos simptomai ir požymiai gali pasireikšti iš karto arba po kelių valandų po vaistinio preparato pavartojimo, jiems būdingas cianozinis odos spalvos pasikeitimas ir nenormalus kraujo spalvos pasikeitimas. Methemoglobino kiekis gali ir toliau didėti, todėl būtina nedelsiant pradėti gydymą, kad būtų išvengta sunkesnių centrinės nervų sistemos bei širdies ir kraujagyslių sistemos nepageidaujamų reakcijų, įskaitant traukulius, komą, aritmijas ir mirtį. Bupivakaino ir visų kitų oksidacinį poveikį turinčių vaistinių preparatų vartojimą reikia nutraukti. Galimas pacientų atsakas į palaikomąjį gydymą (pvz., deguonies terapiją, hidrataciją) priklauso nuo simptomų sunkumo. Sunkesniems simptomams gydyti gali prireikti metileno mėlynojo, pakaitinės transfuzijos ar hiperbarinės oksigenacijos.

### Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės, susijusios su EXPAREL liposomal

Skirtingos bupivakaino farmacinės formos nėra biologiškai ekvivalentiškos, net jeigu dozė miligramais yra ta pati. Todėl neįmanoma kitos farmacinės formos bupivakaino dozės keisti į EXPAREL liposomal ir atvirkščiai. Kitais preparatais, kurių sudėtyje yra bupivakaino, keisti negalima.

Skiriant EXPAREL liposomal kartu su bupivakaino HCl, reikia būti atsargiems, ypač leidžiant į daug kraujagyslių turinčias sritis, kuriose tikėtina didesnė sisteminė absorbcija. EXPAREL maišymas su kitais vietiniais anestetikais vaikams nebuvo tirtas ir yra nerekomenduojamas.

EXPAREL liposomal vartojimas skiriant po to, kai buvo suleista kitų bupivakaino farmacinių formų, klinikinių tyrimų metu netirtas. Tačiau, atsižvelgiant į klinikinę situaciją, bupivakaino hidrochloridas gali būti skiriamas įvertinus atitinkamas FK savybes ir individualias paciento aplinkybes. Kaip ir

skirdami kitus lokalaus poveikio anestetikus, gydytojai turi įvertinti lokalaus poveikio anestetikų sisteminio toksinio poveikio riziką, atsižvelgdami į bendrą dozę ir skyrimo laiką.

EXPAREL liposomal poveikis toliau nurodytais būdais netirtas, todėl nerekomenduojama tokio tipo analgezija ar suleidimas į:

- epidurinę ertmę,
- povoratinklinę ertmę.

EXPAREL liposomal nerekomenduojama skirti šlauninio nervo blokadai, jeigu ankstyva mobilizacija ir vaikščiojimas turi būti paciento sveikimo plano dalis (žr. 4.7 skyrių). Vartojant EXPAREL liposomal galimas sensorinių ar motorinių funkcijų sutrikimas, tačiau jis yra laikinas, o sutrikimo sunkumas ir trukmė priklauso nuo injekcijos vietos ir paskirtos dozės. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad laikinas sensorinių ir (arba) motorinių funkcijų sutrikimas gali trukti iki 5 dienų.

#### Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

##### *Natris*

Šio vaistinio preparato 10 ml flakone yra 21 mg natrio, o 20 ml flakone – 42 mg natrio, tai atitinka atitinkamai 1,1 % ir 2,1 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

##### EXPAREL liposomal vartojimas su kitais lokalaus poveikio anestetikais

Pridedant lokalaus poveikio anestetikų, suleidžiamų per 96 valandas po EXPAREL liposomal vartojimo, reikia atsižvelgti į bendrą bupivakaino ekspoziciją.

EXPAREL liposomal reikia vartoti atsargiai pacientams, kuriems skiriama kitų lokalaus poveikio anestetikų arba veikliųjų medžiagų, struktūriškai susijusių su amidų tipo vietiniais anestetikais, t. y., tam tikrais antiaritmikais, pvz., lidokainu ir meksiletinu, kadangi sisteminis toksinis poveikis yra adityvus.

##### *Kiti bupivakaino preparatai*

Poveikis farmakokinetinėms ir (arba) fizikinėms bei cheminėms EXPAREL liposomal savybėms, kai jo skiriama kartu su bupivakaino HCl, priklauso nuo koncentracijos. Todėl kartu tuo pačiu švirkštu gali būti suleidžiama ir bupivakaino HCl, kol bupivakaino HCl ir EXPAREL liposomal dozių santykis miligramais neviršija santykio 1:2. Bendras kartu suleidžiamų bupivakaino HCl ir EXPAREL liposomal kiekis neturi viršyti 400 mg bupivakaino HCl ekvivalentų suaugusiesiems (žr. 4.4 ir 4.6 skyrių).

##### *Lokalaus poveikio anestetikai be bupivakaino*

EXPAREL liposomal gali būti skiriamas tik su bupivakainu, nes sumaišius su lidokainu, ropivakainu ar mepivakainu, bupivakainas iškart atsipalaiduoja iš vaisto tiekimo sistemos multivezikulinių liposomų. EXPAREL liposomal sumaišius su lidokainu, lidokainas prisijungia prie liposomų, todėl bupivakainas iš karto atsiskiria ir atsipalaiduoja. Šio atsiskyrimo galima išvengti užtikrinus, kad EXPAREL liposomal būtų skiriamas praėjus ne mažiau kaip 20 minučių po lidokaino suleidimo. Duomenų apie kitų lokalaus poveikio anestetikų skyrimą prieš paskiriant EXPAREL liposomal nėra.

##### Vaistiniai preparatai, pasižymintys oksiduojamuoju poveikiu

Pacientams, kuriems skiriami lokalaus poveikio anestetikai, kyla didesnė methemoglobinemijos atsiradimo rizika, kai kartu vartojami šie vaistiniai preparatai, pasižymintys oksiduojamuoju poveikiu:

- Nitratų /nitritų – nitroglicerinas, nitroprusidas, azoto oksidas, azoto suboksidas
- Lokalaus poveikio anestetikai – benzokainas, lidokainas, bupivakainas, mepivakainas, tetrakainas, prilokainas, prokainas, artikainas, ropivakainas

- Antineoplastiniai vaistiniai preparatai – ciklofosfamidai, flutamidas, rasburikazė, izofamidai, hidroksiurėja
- Antibiotikai – dapsonas, sulfonamidai, nitrofurantoinas, paraaminosalicilo rūgštis
- Antimaliariniai vaistai – chlorokvinas, primakvinas
- Antikonvulsantai – fenitoinas, natrio valproatas, fenobarbitalis
- Kiti vaistiniai preparatai – acetaminofenas, metoklopramidai, sulfonamidai (pvz., sulfasalazinas), chininas

#### Kiti vaistiniai preparatai

Kai vartojami paviršiniai antiseptikai, pavyzdžiui, joduotas povidonas, prieš pradedant leisti EXPAREL liposomal reikia palaukti, kol vartojimo plotas nudžiū. Negalima leisti, kad EXPAREL liposomal kontaktuotų su antiseptikais, tokiais kaip joduoto povidono tirpalas (žr. 6.2 skyrių).

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

Duomenų apie bupivakaino vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). EXPAREL liposomal nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevalo kontracepcijos priemonių.

#### Žindymas

Bupivakainas ir jo metabolitas piperkoloksilididas išsiskiria į motinos pieną mažais kiekiais. Duomenų apie vaistinio preparato poveikį žindomam kūdikiui ar pieno gamybai nėra. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo EXPAREL liposomal dėl galimo sunkių nepageidaujamų reakcijų pavojaus žindomam kūdikiui.

#### Vaisingumas

Duomenų apie EXPAREL liposomal poveikį vaisingumui nėra.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Bupivakainas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus gali veikti stipriai. Pacientai turi būti iš anksto informuoti, kad bupivakaino liposominė dispersija gali sukelti laikinus sensorinių arba motorinių funkcijų sutrikimus. Galimas sensorinių ir (arba) motorinių funkcijų sutrikimas vartojant EXPAREL liposomal yra laikinas, o sunkumas ir trukmė priklauso nuo injekcijos vietos, vartojimo būdo (t. y. srities ar nervo blokados) bei paskirtos dozės ir, remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, gali trukti iki 5 dienų.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos ( $\geq 5\%$  dažnio), susijusios su EXPAREL liposomal vartojimu klinikinių tyrimų metu, buvo disgeuzija (6,0 %) ir burnos srities hipestezija (6,5 %).

Svarbiausios sunkios nepageidaujamos reakcijos, susijusios su EXPAREL liposomal vartojimu, buvo sisteminės toksinės reakcijos. Sisteminės toksinės reakcijos paprastai pasireiškia netrukus po bupivakaino pavartojimo, tačiau tam tikrais atvejais gali pasireikšti vėliau. Sunkus EXPAREL liposomal toksinis poveikis centrinei nervų sistemai gali sukelti traukulius ( $< 0,001\%$ , remiantis duomenimis, gautais po vaistinio preparato pateikimo į rinką). Sunkus EXPAREL liposomal toksinis poveikis širdžiai gali sukelti sunkius ritmo sutrikimus (0,7 %, remiantis klinikinių tyrimų



duomenimis), sunkią hipotenziją (0,7 %, remiantis klinikinių tyrimų duomenimis) ir (arba) širdies sustojimą (< 0,001 %, remiantis duomenimis, gautais po vaistinio preparato pateikimo į rinką).

### Nepageidajamų reakcijų suaugusiesiems santrauka lentelėje

Nepageidajamos reakcijos, susijusios su EXPAREL liposomal suaugusiesiems, nustatytos klinikinių tyrimų metu ar po vaistinio preparato pateikimo į rinką, pateikiamos 1 lentelėje pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ), labai retas ( $< 1/10000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidajamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

**1 lentelė. Nepageidajamų reakcijų (NR) suaugusiesiems lentelė**

Organų sistemų klasė	Reakcijų dažnis	Nepageidajamos reakcijos
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnis nežinomas	Padidėjęs jautrumas
Psichikos sutrikimai	Retas	Sumišimas, nerimas
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Disgeuzija
	Nedažnas	Motorinė disfunkcija, sensorinės funkcijos sutrikimas, galvos svaigimas, mieguistumas, hipestezija, deginimo pojūtis, galvos skausmas
	Retas	Sinkopė, monoplegija, presinkopė, letargija
	Dažnis nežinomas	Traukuliai, paralyžius
Akių sutrikimai	Retas	Regos sutrikimai, neryškus matymas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Retas	Diplakuzija
Širdies sutrikimai	Nedažnas	Bradikardija, tachikardija
	Retas	Prieširdžių virpėjimas, tachiaritmija, sinusinė tachikardija
	Dažnis nežinomas	Širdies sustojimas
Kraujagyslių sutrikimai	Nedažnas	Hipotenzija
	Retas	Hipertenzija, karščio pylimas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Retas	Apnėja, hipoksija, atelektazija, dispnėja, burnos ertmės ir ryklės skausmas
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas	Vėmimas, vidurių užkietėjimas, burnos srities hipestezija, pykinimas
	Retas	Hematochezija, disfagija, pilvo pūtimas, diskomfortas pilvo srityje, skausmas viršutinėje pilvo srityje, viduriavimas, seilių hipersekrecija, burnos išsausėjimas, dispepsija, burnos srities niežulys, burnos srities parestzija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Nedažnas	Dilgėlinė, generalizuotas niežulys, niežulys, odos sudirginimas
	Retas	Vaistų sukeltas bėrimas, hiperhidrozė, eritema, bėrimas, nagų spalvos pakitimai
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nedažnas	Sumažėjęs mobilumas, raumenų silpnumas, raumenų spazmai, raumenų trūkčiojimas, artralgija
	Retas	Šąnarių patinimas, kirkšnies skausmas, šąnarių sustingimas, skeletoraumeninis skausmas krūtinės srityje, skausmas galūnėse
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnis nežinomas	Šlapimo susilaikymas
	Nedažnas	Karščiavimas

Organų sistemų klasė	Reakijų dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Retas	Periferinis patinimas, ne širdies kilmės skausmas krūtinės srityje, šaltkrėtis, karščio pojūtis, skausmas injekcijos vietoje, skausmas
	Dažnis nežinomas	Veiksmingumo nebuvimas
Tyrimai	Nedažnas	Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje, alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas, aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas
	Retas	Elektrokardiogramos ST segmento pakilimas, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, leukocitų skaičiaus padidėjimas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Nedažnas	Sumušimas, edema po procedūros, griuvimas
	Retas	Raumenų pažeidimas, seroma, žaizdos komplikacija, incizijos vietos eritema, su procedūra susijęs skausmas
	Dažnis nežinomas	Lokalaus poveikio anestetikų sisteminis toksiškumas (LPAST)

### Nepageidaujamų reakcijų vaikų populiacijoje santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, susijusios su EXPAREL liposomal vaikų populiacijoje iš klinikinių tyrimų ir stebėjimo po vaistinio preparato registracijos, pateikiamos toliau 2 lentelėje pagal MedDRA organų sistemų klasę ir pagal dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ) ir labai retas ( $< 1/10\ 000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

### **2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų (NR) vaikams lentelė**

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Anemija
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnas	Padidėjęs jautrumas
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Nerimas
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Hipoestezija, parestezija, deginimo pojūtis, svaigulys, disgeuzija ir sinkopė
	Nežinomas	Mieguistumas
Akių sutrikimai	Dažnas	Regos sutrikimas, daiktų matymas lyg per miglą
Ausų ir labirintų sutrikimai	Dažnas	Klausos praradimas
Širdies sutrikimai	Labai dažnas	Tachikardija
	Dažnas	Bradikardija
Kraujagyslių sutrikimai	Labai dažnas	Hipotenzija
	Dažnas	Padidėjęs kraujospūdis
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas	Dispėja, tachipėja
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Vėmimas, vidurių užkietėjimas, pykinimas
	Dažnas	Pilvo skausmas, viduriavimas, burnos hipostezija, dispepsija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Niežėjimas
	Dažnas	Išbėrimas
	Labai dažnas	Raumenų trukčiojimas

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Anemija
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnas	Skeleto ir raumenų skausmas krūtinės srityje, skausmas galūnėse, raumenų silpnumas, raumenų spazmai
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	Krūtinės skausmas, karščiavimas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Dažnas	Uždelstas normalizavimasis po anestezijos, seroma, griuvimas
	Nežinomas	Lokalaus poveikio anestetikų sisteminis toksiškumas, LPAST)

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

### Klinikinis poveikis

Gauta pranešimų apie retus EXPAREL liposomal perdozavimo atvejus jį vartojant atskirai arba kartu su kitais lokalaus poveikio anestetikais. Dėl didelių lokalaus poveikio anestetikų koncentracijų kraujyje gali pasireikšti sisteminės toksinės reakcijos, pirmiausia susijusios su centrine nervų sistema bei širdies ir kraujagyslių sistema. Su nepageidaujamomis reakcijomis buvo susiję maždaug 30 % perdozavimo atvejų.

Perdozavimo požymiai ir simptomai gali būti CNS simptomai (perioralinė parestezija, galvos svaigimas, dizartrijs, sumišimas, prislopinta sąmonė, jutimo ir regos sutrikimai ir, galiausiai, traukuliai) bei poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai (nuo hipertenzijos ir tachikardijos iki miokardo funkcijos slopinimo, hipotenzijos, bradikardijos ir asistolijos).

### Lokalaus poveikio anestetiko perdozavimo gydymas

Pastebėjus pirmuosius lokalaus anestetiko perdozavimo požymius būtina skirti deguonies.

Pirmą žingsnį slopinant traukulius, taip pat hipoventiliaciją ar apnėją sudaro kuo greitesnis kvėpavimo takų praeinamumo palaikymas ir pagalbinė ar kontroliuojamoji ventiliacija deguonimi ir tiekimo sistema, kuri leidžia per kaukę nedelsiant palaikyti teigiamą slėgį. Nedelsiant po to, kai bus imtasi šių ventiliavimo priemonių, reikia įvertinti kraujotakos adekvatumą, turint omenyje, kad į veną leidžiami vaistiniai preparatai, skirti traukuliams gydyti, gali slopinti kraujotaką. Jei, nepaisant adekvataus kvėpavimo funkcijos palaikymo, traukuliai tęsiasi ir jeigu kraujotakos būklė leidžia, galima skirti itin trumpo poveikio į veną leidžiamų barbitūratų (pavyzdžiui, tiopentalio arba tiamilalio) arba benzodiazepinų (pavyzdžiui, diazepamą) ir lėtai didinti jų dozes. Kraujotakos pablogėjimo palaikomajam gydymui gali tekti skirti intraveninių skysčių ir, jeigu reikia, vazopresorių, atsižvelgiant į klinikinę situaciją (pavyzdžiui, efedrino, siekiant sustiprinti širdies raumens susitraukimo funkciją).

Negydam iš karto, dėl traukulių bei širdies ir kraujagyslių sistemos slopinimo gali prasidėti hipoksija, acidozė, bradikardija, disritmijos ir gali sustoti širdis. Sustojus širdžiai būtina pradėti taikyti standartinės kardiopulmoninio gaivinimo priemones.

Jeigu palaikant kvėpavimo takų praeinamumą susiduriama su sunkumais arba indikuotina ilgesnį laiką taikyti ventiliaciją (pagalbinę arba kontroliuojamąją), po pradinio deguonies skyrimo per kaukę gali būti indikuotina atlikti endotrachėjinę intubaciją naudojant vaistinius preparatus.

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką kartais perdozavimui gydyti buvo naudojama lipidų emulsija.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – anestetikai, amidai, ATC kodas – N01BB01

#### Veikimo mechanizmas

Cheminiu ir farmakologiniu požiūriu bupivakainas susijęs su amidų tipo lokalaus poveikio anestetikais. Jis yra mepivakaino homologas, chemine sudėtimi panašus į lidokainą.

Lokalaus poveikio anestetikai slopina nervinio impulso susidarymą ir jo perdavimą, greičiausiai padidindami elektrinio sužadinimo nerve slenkstį, sulėtindami nervinio impulso sklidimą ir sumažindami veiksmo potencialo kilimo greitį.

#### Farmakodinaminis poveikis

Lokalaus poveikio anestetikų sisteminė absorbcija veikia širdies ir kraujagyslių bei centrinę nervų sistemą. Taikant normalias terapines dozes ir vartojimo metodus kraujyje susidaro tokios vaistinio preparato koncentracijos, kad širdies laidumo, jaudrumo, refraktoriškumo ir kontraktiškumo bei periferinio kraujagyslių rezistentiškumo pokyčiai būna minimalūs. Tačiau toksinės lokalaus poveikio anestetiko koncentracijos kraujyje slopina širdies laidumą ir jaudrumą, o tai gali sukelti atrioventrikulinę blokadą, skilvelių aritmijas ir širdies sustojimą, kuris gali būti mirtinas. Be to, lokalaus poveikio anestetikų toksinės koncentracijos kraujyje slopina širdies raumens kontraktiškumą ir sukelia periferinę vazodilataciją, o tai lemia širdies minutinio tūrio ir arterinio kraujo spaudimo sumažėjimą.

Su toksiškumu susijusi bupivakaino koncentracija plazmoje gali skirtis. Nors nustatyta, kad ankstyvus subjektyvius bupivakaino toksinio poveikio CNS simptomus sukelia 2 000–4 000 ng/ml koncentracijos, gauta pranešimų apie toksinio poveikio sukeltus simptomus ir esant mažesnei, pavyzdžiui, 800 ng/ml, koncentracijai.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

##### *Veiksmingumą patvirtinantys klinikiniai tyrimai*

EXPAREL liposomal veiksmingumas ištirtas atlikus keturis dvigubai koduotus kontroliuojamuosius tyrimus, kuriuose dalyvavo 703 pacientai, patiriantys ūminį vidutinio stiprumo arba stiprų skausmą (skausmo intensyvumas  $\geq 4$  balų 0–10 balų skalėje). Ūminis skausmas buvo vertintas 24 valandas po bunionektomijos, 48 valandas po viso peties sąnario artroplastikos / rotatorių sausgyslių rekonstrukcijos ir 72 valandas po hemoroidektomijos ir viso kelio sąnario artroplastikos. 352 pacientams iš 703 buvo skiriamas gydymas EXPAREL liposomal, o 351 pacientui – placebas. Pacientų lytis atitiko chirurginės operacijos tipą (vyrų / moterų santykis 329 / 374), amžiaus vidurkis – 53,4 metų (ribos – nuo 18 iki 88 metų [23,2 % (n = 163) jų buvo  $\geq 65$  metų ir 6,3 % (n = 44) buvo  $\geq 75$  metų (t. y. senyvi)]), KMI – 27,9 kg/m<sup>2</sup> (ribos – nuo 18,7 iki 43,9), dauguma – baltosios rasės (82,9 %). Visų pagrindžiamųjų tyrimų pagrindinė vertinamoji baigtis buvo skausmo intensyvumo balo plotas po kreive (angl. *area under the curve*, AUC). Gelbstimojo gydymo nuo skausmo taikymas buvo galimas visų tyrimų metu, priklausė nuo operacijos tipo ir klinikinės praktikos tyrimo vykdymo laikotarpiu.

**3 lentelė. Pagrindinių skausmo vertinamųjų baigčių rezultatų, gautų atliekant III Fazės klinikinius tyrimus, santrauka**

Tyrimas / operacijos tipas	EXPAREL liposomal dozė (n) / kontrolė (n)	Pagrindinė vertinamoji baigtis	Gydymo skirtumai (95 % PI)	p vertė <sup>a</sup>
<b>Pagrindinių skausmo vertinamųjų baigčių rezultatų, gautų atliekant lokalaus poveikio analgezijos klinikinius tyrimus, santrauka</b>				
Srities blokada / hemoroidektomija	266 mg (94) / placebas (93)	AUC NRS-R <sub>0-72</sub>	-61 (-90, -31)	< 0,0001
Srities blokada / bunionektomija	106 mg (97) / placebas (96)	AUC NRS-R <sub>0-24</sub>	-22 (-35, -10)	0,0005
<b>Pagrindinių skausmo vertinamųjų baigčių rezultatų, gautų atliekant regioninio poveikio analgezijos klinikinius tyrimus, santrauka</b>				
Šlauninio nervo blokada / TKA <sup>b</sup>	266 mg (92) / placebas (91)	AUC NRS-R <sub>0-72</sub>	-96,5 (-144, -49)	< 0,0001
Peties rezginio blokada / TSA/RCR	133 mg (69) / placebas (71)	AUC VAS <sub>0-48</sub>	-118 (-151, -84)	< 0,0001

<sup>a</sup>: ne prastesnio poveikio (angl. *non-inferiority*) p vertė; b: TKA tyrimas buvo jungtinis II fazės (1 dalis) ir III Fazės (2 dalis) tyrimas; čia pateikti tik III Fazės tyrimo rezultatai.

AUC: plotas po kreive (angl. *area under the curve*); NRS-R: skaitmeninė vertinimo skalė ramybės būsenoje; TKA: viso kelio sąnario artroplastika; VAS: vizualinė analogijų skalė; TSA: viso peties sąnario artroplastika; RCR: rotatorių sausgyslių rekonstrukcija; (n): tiriamųjų skaičius.

**4 lentelė. Pagrindinių su opioidų vartojimu susijusių vertinamųjų baigčių rezultatų, gautų atliekant III Fazės klinikinius tyrimus, santrauka**

Blokados tipas / operacijos tipas	EXPAREL liposomal dozė / kontrolė	Gelbstimasis gydymas opioidais Vaistinių preparatų vartojimas	Opioidų nevartoję pacientai
<b>Pagrindinių su opioidų vartojimu susijusių vertinamųjų baigčių rezultatų, gautų atliekant lokalaus poveikio analgezijos klinikinius tyrimus, santrauka</b>			
Srities blokada / hemoroidektomija	266 mg / placebas	Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas geometrinis vidurkis (angl. <i>geometric LS mean</i> ): 9,9, palyginti su 18,2 MME  (45 % mažiausių kvadratų metodu apskaičiuoto geometrinio vidurkio santykio sumažėjimas 72 valandų laikotarpiu; p=0,0006)	Be opioidų per 72 valandas  (26 iš 94) EXPAREL liposomal grupėje, palyginti su (9 iš 93) placebo grupėje (p=0,0007)
Srities blokada / bunionektomija	106 mg / placebas	Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas vidurkis (angl. <i>LS mean</i> ): 3,8 tabletės, palyginti su 4,7 tabletės  (19 % sumažėjo vidutinis per 24 valandas suvartotų Percocet tablečių skaičius (5 mg oksikodono / 325 mg paracetamolio); p=0,0077)	Be opioidų per 24 valandas  (7 iš 97) EXPAREL liposomal grupėje, palyginti su (1 iš 96) placebo grupėje (p=0,040)

Blokados tipas / operacijos tipas	EXPAREL liposomal dozė / kontrolė	Gelbstimasis gydymas opioidais Vaistinių preparatų vartojimas	Opioidų nevartoję pacientai
<b>Pagrindinių su opioidų vartojimu susijusių vertinamųjų baigčių rezultatų, gautų atliekant regioninio poveikio analgezijos klinikinius tyrimus, santrauka</b>			
Šlauninio nervo blokada <sup>a</sup> / TKA	266 mg / placebas	Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas geometrinis vidurkis (angl. <i>geometric LS mean</i> ): 93,2, palyginti su 122,1 MME  (26 % mažiausių kvadratų metodu apskaičiuoto geometrinio vidurkio santykio sumažėjimas 72 valandų laikotarpiu; p=0,0016)	Nė vienoje grupėje nebuvo tiriamųjų, kuriems per 72 valandas nebūtų buvę skirta opioidų.
Peties rezginių blokada / TSA/RCR	133 mg / placebas	Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas vidurkis (angl. <i>LS mean</i> ): 25,0, palyginti su 109,7 MME  (77 % mažiausių kvadratų metodu apskaičiuoto geometrinio vidurkio santykio sumažėjimas 48 valandų laikotarpiu; p<0,0001)	Be opioidų per 48 valandas  (9 iš 69) EXPAREL liposomal grupėje, palyginti su (1 iš 71) placebo grupėje (p=0,008)

<sup>a</sup>: TKA tyrimas buvo jungtinis II fazės (1 dalis) ir III fazės (2 dalis) klinikinis tyrimas.

TKA: viso kelio sąnario artroplastika; TSA: viso peties sąnario artroplastika; RCR: rotatorių sausgyslių rekonstrukcijos; MME = momentų metodas; LS = mažiausias kvadratas.

469 iš 1 645 klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų, kuriems buvo skirta EXPAREL liposomal srities blokadai ir periferinių nervų blokadai, buvo 65 metų ir vyresni, o 122 pacientai – 75 metų ir vyresni.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti EXPAREL liposomal tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis pooperacinei analgezijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

EXPAREL saugumas ir farmakokinetika, skiriant kaip srities blokadą vaikams nuo 6 metų ir vyresniems, paremti duomenimis iš 3 fazės, atvirojo, daugiacentrio 319 tyrimo, skirto įvertinti EXPAREL, jį vartojant infiltracija vaikams tiriamiesiems nuo 12 iki mažiau nei 17 metų, kuriems atliekama stuburo operacija (1 grupė, n = 61) ir vaikams tiriamiesiems nuo 6 iki mažiau nei 12 metų, kuriems atliekama stuburo operacija arba širdies operacija (2 grupė, n = 34). 1 grupėje tiriamieji buvo priskirti atsiktinių imčių būdu 1:1 gauti po vieną EXPAREL 4 mg/kg (neviršijant 266 mg) arba bupivakaino HCl 2 mg/kg (neviršijant 175 mg) dozę. 2 grupėje, visi tiriamieji gavo po vieną EXPAREL 4 mg/kg (neviršijant 266 mg) dozę. Pirminis tyrimo tikslas buvo įvertinti EXPAREL farmakokinetiką 6 metų ir vyresniems vaikams.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

EXPAREL liposomal yra bupivakainas, inkapsuluotas į multivezikulinių liposomų vaisto tiekimo sistemą. Suleistas bupivakainas per ilgesnį laiko tarpą lėtai atsipalaiduoja iš liposomų.

### Absorbcija

Skiriant EXPAREL liposomal sisteminė bupivakaino koncentracija plazmoje aptinkama 96 valandas po vietinės infiltracijos ir 120 valandų po nervų blokados. Apskritai, periferinio nervo blokados atveju sisteminė bupivakaino koncentracija plazmoje išliko ilgiau, palyginti su vietine infiltracija. Sisteminė

bupivakaino koncentracija plazmoje pavartojus EXPAREL liposomal nekoreliuoja su vietiniu veiksmingumu. Bupivakaino sisteminės absorbcijos greitis priklauso nuo bendros skiriamo vaistinio preparato dozės, vartojimo metodo ir skyrimo vietos kraujotakos.

Tipinių EXPAREL liposomal dozių, skiriamų srities blokadai ir periferinių nervų blokadai suaugusiesiems, farmakokinetikos parametru aprašomoji statistika pateikiama atitinkamai 5 ir 6 lentelėse.

**5 lentelė. Bupivakaino farmakokinetinių parametru, skiriant vienkartinę EXPAREL liposomal dozę srities blokadai suaugusiesiems, santrauka**

Parametrai	Suleidimas chirurginės operacijos srityje	
	Bunionektomija 106 mg (8 ml)	Hemoroidektomija 266 mg (20 ml)
	(N = 26)	(N = 25)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	166 (92,7)	867 (353)
T <sub>max</sub> (h)	2 (0,5–24)	0,5 (0,25–36)
AUC <sub>(0-t)</sub> (h•ng/ml)	5 864 (2 038)	16 867 (7 868)
AUC <sub>(inf)</sub> (h•ng/ml)	7 105 (2 283)	18 289 (7 569)
t <sub>1/2</sub> (h)	34 (17)	24 (39)

AUC<sub>0-t</sub> = plotas po koncentracijos kraujo plazmoje ir laiko nuo 0 iki mažiausios išmatuojamos koncentracijos kreive; AUC<sub>inf</sub> = plotas po koncentracijos kraujo plazmoje ir laiko nuo 0 iki ekstrapoliuotos begalybės kreive; C<sub>max</sub> = didžiausia koncentracija plazmoje; T<sub>max</sub> = laikas, per kurį susidaro C<sub>max</sub>; t<sub>1/2</sub> = apskaičiuotas vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas.

**6 lentelė. Bupivakaino farmakokinetinių parametru, skiriant vienkartinę EXPAREL liposomal dozę periferinio nervo blokadai suaugusiesiems, santrauka**

Parametrai	Periferinio nervo blokada (chirurginė operacija)			
	Šlauninio nervo blokada (viso kelio sąnario artroplastika)		Peties rezginio blokada (viso peties sąnario artroplastika)	
	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 <sub>max</sub> (ng/ml)	282 (127)	577 (289)	209,35 (121)	460,93 (188)
T <sub>max</sub> (h)	72	72	48	49
AUC <sub>(0-t)</sub> (h•ng/ml)	11 878 (7 870)	22 099 (11 137)	11 426,28 (7 855)	28 669,07 (13 205)
AUC <sub>(inf)</sub> (h•ng/ml)	18 452 (12 092)	34 491 (5 297)	12 654,57 (8 031)	28 774,03 (13 275)
t <sub>1/2</sub> (h)	29,0 (24)	18,2 (6)	11 (4)	15 (6)

AUC<sub>0-t</sub> = plotas po koncentracijos kraujo plazmoje ir laiko nuo 0 iki mažiausios išmatuojamos koncentracijos kreive; AUC<sub>inf</sub> = plotas po koncentracijos kraujo plazmoje ir laiko nuo 0 iki ekstrapoliuotos begalybės kreive; C<sub>max</sub> = didžiausia koncentracija plazmoje; T<sub>max</sub> = laikas, per kurį susidaro C<sub>max</sub>; t<sub>1/2</sub> = apskaičiuotas vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas.

### Pasiskirstymas

Vartojant EXPAREL liposomal, bupivakainas atpalaiduojamas iš liposominės matricos kompleksiniu būdu, persitvarkant barjerinei lipidų membranai, o vėliau vaistui difunduojant per ilgesnį laiką. Kai bupivakainas atsipalaiduoja iš EXPAREL liposomal ir yra absorbuojamas į sisteminę kraujotaką, tikėtina, kad jo pasiskirstymas yra toks pats, kaip ir bet kurios kitos bupivakaino HCl tirpalo farmacinės formos.

Bupivakainas iki tam tikros ribos pasiskirsto visuose kūno audiniuose, o didžiausios koncentracijos nustatomos organuose, pasižyminčiuose geriausia kraujotaka, pavyzdžiui, kepenyse, plaučiuose, širdyje ir galvos smegenyse. Difuzijos greitis ir laipsnis priklauso nuo prisijungimo prie plazmos baltymų, jonizacijos laipsnio ir lipidų tirpumo laipsnio. Bupivakainas pasižymi aukštu prisijungimo

prie baltymų potencialu (95 %), dominuoja  $\alpha$ 1rūgšties glikoproteinas, taip pat albuminas, kai koncentracija yra didesnė. Bupivakaino prisijungimas prie plazmos baltymų priklauso nuo koncentracijos. Remiantis literatūros duomenimis, į veną suleisto bupivakaino išsiskyrimo per kepenis santykis buvo 0,37. Nustatyta, kad bupivakaino pasiskirstymo tūris pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis buvo 73 l.

### Metabolizmas

Amidų tipo lokalaus poveikio anestetikai, tokie kaip bupivakainas, metabolizuojami pirmiausia kepenyse, konjuguojantis su gliukurono rūgštimi. Bupivakainas plačiai metabolizuojamas, ir tai patvirtina šlapime randami tik nedideli pirminio vaisto kiekiai. Pagrindinis bupivakaino metabolitas yra pipekoloksilididas (PPX); maždaug 5 % bupivakaino konvertuojama į PPX. Nustatyta, kad pagrindinis kepenų fermentas susidarant PPX yra CYP3A4, esantis kepenų mikrosomose, nors tam tikrą reikšmę turi CYP2C19 ir CYP2D6. Aromatinio žiedo hidroksilinimas taip pat yra pagrindinis metabolizmo kelias, dėl kurio susidaro nesvarbūs metabolitai. Manoma, kad liposomos lipidų komponentai metabolizuojami panašiai kaip natūraliai esantys lipidai.

### Eliminacija

Pagrindinis daugelio lokalaus poveikio anestetikų ir jų metabolitų ekskrecijos organas yra inkstai. Tik 6 % bupivakaino išsiskiria į šlapimą nepakitusio vaisto pavidalu. Sergant inkstų liga, veikiant veiksniams, kurie keičia šlapimo pH ir kraujotaką inkstuose, įvairūs lokalaus poveikio anestetikų farmakokinetiniai parametrai gali reikšmingai pasikeisti. Remdamiesi šiomis žiniomis, specialistai turėtų būti atsargūs skirdami bet kurį lokalaus poveikio anestetiką, įskaitant EXPAREL liposomal, inkstų liga sergantiems pacientams. Remiantis per EXPAREL liposomal klinikinius tyrimus sudarytais populiacijos farmakokinetikos modeliais, apskaičiuotas klirensas svyravo nuo 22,9 l/h žaizdos infiltracijos tyrimuose iki 10,6 l/h taikant regioninę analgeziją, ir dėl *flip-flop* kinetikos jis atspindi absorbcijos greitį.

### Ypatingos populiacijos

#### *Vaikų populiacija*

Bupivakaino farmakokinetiniai profiliai pavartojus EXPAREL kaip vienkartinės dozės srities blokadą buvo panašūs tarp vaikų ir suaugusių tiriamųjų sutampančių chirurginių procedūrų metu. EXPAREL bupivakaino farmakokinetikos parametrai santrauka, jį skiriant kaip srities blokadą stuburo arba kardiotorakalinių procedūrų metu 6 metų arba vyresniems vaikams pacientams pateikiama 7 lentelėje.



**7 lentelė. Bupivakaino farmakokinetikos parametrų su EXPAREL ir bupivakainu HCl santrauka**

Tyrimo nr.	Populiacija	Tyrimo vaistas (dozė)	Bendras C <sub>max</sub> (ng/ml)	Bendras T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>(0-t)</sub> (ng*h/ml)	AUC <sub>(0-inf)</sub> (ng*h/ml)
			Vidutinis (SN)	Mediana (min., maks.)	Vidutinis (SN)	Vidutinis (SN)
<b>Stuburo procedūros</b>						
319	1 grupė: nuo 12 iki < 17 metų (N = 16)	EXPAREL 4 mg/kg	357 (121)	1,1 (0,3; 26,1)	9 043 (3 763)	14 246 (9 119)
	1 grupė: nuo 12 iki < 17 metų (N = 15)	Bupivakainas 2 mg/kg	564 (321)	0,9 (0,3; 2,5)	5 233 (2 538)	5 709 (3 282)
	2 grupė: nuo 6 iki < 12 metų (N = 2)	EXPAREL 4 mg/kg	320 (165)	7,4 (2,4; 12,3)	10 250 (5 957)	11 570 (7 307)
<b>Kardiorakalinės procedūros</b>						
319	2 grupė: nuo 6 iki < 12 metų (N = 21)	EXPAREL 4 mg/kg	447 (243)	22,7 (0,2; 54,5)	16 776 (7 936)	26 164 (28 038)

#### *Senyvi pacientai*

Populiacijos farmakokinetikos modeliuose, pagrįstuose nervų blokados ir žaizdų infiltracijos klinikiniais tyrimais, nustatyta, kad senyviems pacientams klirensas sumažėjo 29 %, ir tai nebuvo laikoma kliniškai reikšminga.

#### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Sergant kepenų liga įvairūs lokalaus poveikio anestetikų farmakokinetiniai parametrai gali reikšmingai pasikeisti. Tyrimo metu EXPAREL liposomal skiriant pacientams, kurie sirgo lengva ar vidutinio sunkumo kepenų liga, nustatyta, kad šiems pacientams dozės keisti nereikia. Tačiau, remdamiesi turimomis žiniomis apie amidų tipo lokalaus poveikio anestetikus, tokius kaip bupivakainas, specialistai turėtų įvertinti, kad kepenų ligomis, ypač sunkiomis, sergantys pacientai gali būti jautresni amidų tipo lokalaus poveikio anestetikų toksiniam poveikiui.

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Remiantis EXPAREL liposomal klinikinių tyrimų atliekant nervų blokadas duomenų populiacijos FK analize nenustatyta, kad lengvo ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas turėtų koki nors poveikį. EXPAREL liposomal poveikis tiriamiesiems, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, neištirtas.

#### *Populiacijos farmakokinetika*

Remiantis periferinio nervo blokadų tyrimų populiacijos FK modeliu, amžius, lytis, kūno svoris ir rasė neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos EXPAREL liposomal farmakokinetikai.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Ilgalaikių tyrimų su gyvūnais siekiant įvertinti bupivakaino kancerogeninį poveikį nebuvo atlikta. Galimas mutageninis bupivakaino poveikis netirtas.

Bupivakainas prasiskverbia per placentą. Bupivakainas, skiriamas kliniškai reikšmingomis dozėmis jauniklių besilaukiančioms žiurkių ir triušių patelėms po oda, sukėlė toksinį poveikį vystymuisi. Pastebėtas padidėjęs triušių embrionų ir vaisių žuvimas bei sumažėjęs žiurkių jauniklių išgyvenamumas. Bupivakaino poveikis vaisingumui netirtas.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dierukoilfosfatidilcholinas (DEFC)  
Dipalmitoilfosfatidilglicerolis (DPFG)  
Cholesterolis parenteriniam vartojimui  
Trikaprilinas  
Natrio chloridas  
Fosfato rūgštis  
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

EXPAREL liposomal negalima skiesti vandeniu ar kitomis hipotoninėmis medžiagomis, nes tai suardys liposomines daleles.

Nustatyta, kad paviršiniai antiseptikai, pavyzdžiui, joduotas povidonas, smarkiai sąveikauja su EXPAREL liposomal, kai šie tirpalai sumaišomi. Taip yra dėl antiseptikų paviršinio aktyvumo sąveikos su lipidais. Tačiau, jeigu paviršiniai antiseptikai vartojami ant odos paviršiaus ir yra nudžiovinami prieš suleidžiant EXPAREL liposomal, sąveikos įprastinėje klinikinėje praktikoje nesitikima.

### 6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai: 2 metai.

#### Pirmą kartą atidarius

Cheminiu ir fiziniu atžvilgiu vartojimo metu EXPAREL liposomal, ištrauktas iš flakonų ir perkeltas į polipropileno švirkštus, išlieka stabilus 48 valandas laikant šaldytuve (2 °C – 8 °C) arba 6 valandas laikant kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 25 °C). Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Nesuvartojus iš karto, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas; laikyti negalima ilgiau kaip 24 valandas esant 2 °C – 8 °C temperatūrai, nebent atidaryta buvo kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

#### Praskiedus

Cheminiu ir fiziniu atžvilgiu vartojimo metu EXPAREL liposomal, sumaišius su kitomis bupivakaino formomis, išlieka stabilus 24 valandas laikant kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 25 °C). Sumaišius su 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido arba Ringerio laktato tirpalu, cheminiu ir fiziniu atžvilgiu vartojimo metu vaistinis preparatas išlieka stabilus 4 valandas laikant šaldytuve (2 °C – 8 °C) ir kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 25 °C). Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant, nebent skiedimo metodas neužkerta kelio mikrobino užteršimo rizikai. Nesuvartojus iš karto, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Neatidaryti flakonai: laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Neatidarytus flakonus taip pat galima laikyti kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 25 °C) iki 30 dienų. Flakonų negalima šaldyti pakartotinai.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

10 arba 20 ml vienkartiniai I tipo stiklo flakonai su etilenetetrafluoretilenu dengtu pilku butilo gumos kamščiu ir aliuminio/polipropileno nuplėšiamąja plomba.

Tiekiami pakuotėse po 4 arba 10 flakonų.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

EXPAREL liposomal flakonai yra skirti tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš suleidimą EXPAREL liposomal flakonus reikia apžiūrėti. Prieš ištraukiant turinį iš flakono, jį reikia švelniai keletą kartų apversti, kad dispersijos dalelės vėl pasiskirstytų.

EXPAREL liposomal suleidžiamas naudojant 25 ar didesnio skersmens adatą, kad būtų išlaikytas liposomal bupivakaino dalelių struktūrinis vientisumas.

EXPAREL liposomal gali būti skiriamas suleidžiant paruoštą vartoti dispersiją arba praskiedžiant 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba Ringerio laktato tirpalu iki 0,89 mg/ml koncentracijos (t. y. praskiedimas pagal tūrį 1:14).

Vidutinis infiltruotas tūris stuburo procedūroms 319 tyrime (31 cm x 2 šonai x 3 sluoksniai / 1,5 ml infiltrato 1 cm) buvo 124 ml. Vidutinis infiltruotas tūris širdies procedūroms 319 tyrime (13 cm x 2 šonai x 3 sluoksniai / 1,5 ml infiltrato 1 cm) buvo 52 ml.

Bupivakaino hidrochlorido (greito atpalaidavimo formos) ir EXPAREL liposomal gali būti suleidžiama kartu tuo pačiu švirkštu, kol bupivakaino HCl ir EXPAREL liposomal dozių santykis miligramais neviršija santykio 1:2. Bendras kartu suleidžiamų bupivakaino HCl ir EXPAREL liposomal kiekis neturi viršyti 400 mg bupivakaino HCl ekvivalentų suaugusiesiems. Bupivakaino kiekis EXPAREL liposomal išreiškiamas kaip laisva bupivakaino bazė, taigi, apskaičiuojant bendrą kartu vartojamo bupivakaino dozę, EXPAREL liposomal esantis bupivakaino kiekis turėtų būti konvertuojamas į bupivakaino HCl ekvivalentą, padauginant EXPAREL liposomal dozę koeficientu 1,128.

Ruošiant EXPAREL liposomal mišinį su bupivakainu ar fiziologiniu tirpalu arba abiem, komponentų derinimo tvarka neturi reikšmės.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/20/1489/001  
EU/1/20/1489/002

EU/1/20/1489/003  
EU/1/20/1489/004

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2020 m. lapkričio 16 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas.

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

### **● Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

### **● Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**



## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml pailginto atpalaidavimo injekcinė dispersija  
bupivakainas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename 10 ml pailginto atpalaidavimo injekcinės dispersijos flakone yra 133 mg bupivakaino.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: dipalmitoilfosfatidilglicerolis (DPFG), dierukoilfosfatidilcholinai (DEFC), cholesterolis parenteriniam vartojimui, trikaprilinas, natrio chloridas, fosfato rūgštis ir injekcinis vanduo.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Pailginto atpalaidavimo injekcinė dispersija

4 x 10 ml flakonai

10 x 10 ml flakonų

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Flakonas vienkartiniam vartojimui

Infiltracija / leisti aplink nervus

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Informaciją apie tinkamumo laiką po atidarymo pirmą kartą ir papildomą laikymo informaciją rasite pakuotės lapelyje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/20/1489/001 4 x 10 ml flakonai  
EU/1/20/1489/002 10 x 10 ml flakonų

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml pailginto atpalaidavimo injekcinė dispersija  
bupivakainas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename 20 ml pailginto atpalaidavimo injekcinės dispersijos flakone yra 266 mg bupivakaino.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: dipalmitoilfosfatidilglicerolis (DPFG), dierukoilfosfatidilcholinai (DEFC), cholesterolis parenteriniam vartojimui, trikaprilinas, natrio chloridas, fosfato rūgštis ir injekcinis vanduo.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Pailginto atpalaidavimo injekcinė dispersija

4 x 20 ml flakonai

10 x 20 ml flakonų

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Flakonas vienkartiniam vartojimui

Infiltracija / leisti aplink nervus

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Informaciją apie tinkamumo laiką po atidarymo pirmą kartą ir papildomą laikymo informaciją rasite pakuotės lapelyje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/20/1489/003 4 x 20 ml flakonai  
EU/1/20/1489/004 10 x 20 ml flakonų

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml pailginto atpalaidavimo injekcinė dispersija  
bupivakainas  
infiltracija / leisti aplink nervus

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

133 mg/10 ml

**6. KITA**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml pailginto atpalaidavimo injekcinė dispersija  
bupivakainas  
infiltracija / leisti aplink nervus

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

266 mg/20 ml

**6. KITA**

## **B. PAKUOTĒS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

**EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml pailginto atpalaidavimo injekcinė dispersija**  
**EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml pailginto atpalaidavimo injekcinė dispersija**  
bupivakainas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra EXPAREL liposomal ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant EXPAREL liposomal
3. Kaip Jums bus skirtas EXPAREL liposomal
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti EXPAREL liposomal
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra EXPAREL liposomal ir kam jis vartojamas**

EXPAREL liposomal yra lokalaus poveikio anestetikas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos bupivakaino.

EXPAREL liposomal skiriamas suaugusiems pacientams skausmui malšinti tam tikroje kūno vietoje po chirurginių operacijų (tokių kaip kelio ar peties sąnario operacijų).

EXPAREL liposomal taip pat skiriamas suaugusiems ir 6 metų arba vyresniems vaikams skausmui mažose ir vidutinio dydžio žaizdose mažinti po operacijos.

#### **2. Kas žinotina prieš Jums skiriant EXPAREL liposomal**

Šio vaisto Jums skirti **NEGALIMA**:

- jeigu yra alergija bupivakainui (ar kitiems panašioms lokalaus poveikio anestetikams) arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos šio lapelio 6 skyriuje);
- jeigu esate nėščia ir reikia suleisti lokalaus poveikio anestetikų į makšties viršutinę dalį arba gimdos kaklelį. Vartojamas šiam tikslui bupivakainas gali sukelti didelę žalą negimusiam kūdikiui;
- į kraujagyslę ar į sąnarius.

#### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

EXPAREL liposomal negalima vartoti didžiųjų pilvo, kraujagyslių ir krūtinės ląstos operacijų metu.

Prieš EXPAREL liposomal vartojimą pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, jeigu:

- turite širdies sutrikimų;
- turite kepenų arba inkstų sutrikimų.



EXPAREL liposomal vartojimas gali sukelti laikinų jautrumo ar judėjimo sutrikimų. Iki 5 dienų laikotarpiu po šio vaisto skyrimo galite pastebėti, kad pasikeitė Jūsų gebėjimas jausti daiktus ar normaliai judėti.

Vartojant kitus lokalaus poveikio anestetikus kartais buvo pastebėtos toliau nurodytos būklės.

- Alerginės reakcijos

Suleidus bet kokio lokalaus poveikio anestetiko alerginės reakcijos pasireiškia retai. Reikia stebėti, ar neatsiranda šie alerginių reakcijų požymiai: dilgėlinė arba odos išbėrimas, patinimas akių, veido, lūpų, burnos ar gerklės srityje, dusulys ar pasunkėjęs kvėpavimas, galvos svaigimas ar alpimas arba karščiavimas. Jeigu paskyrus EXPAREL liposomal pajutote kurį nors iš šių simptomų, **nedelsdami kreipkitės medicinos pagalbos**, nes kartais šios reakcijos gali tapti pavojingos gyvybei (taip pat žr. šio lapelio 4 skyrių).

- Neurologinės būklės

Kartais taip pat gali pasireikšti toksinis poveikis centrinei nervų sistemai. Ankstyvieji to požymiai gali būti: neramumas, nerimas, pasunkėjusi kalba, svaigulys, pykinimas arba vėmimas, tirpimas ir dilgčiojimas burnos ir lūpų srityje, metalo skonis burnoje, spengimas ausyse (t. y. cypimas ausyse), galvos svaigimas, neryškus matymas, drebulys ar trūkčiojimas, slopinimas, mieguistumas. Jeigu paskyrus EXPAREL liposomal pajutote kurį nors iš šių simptomų, **nedelsdami kreipkitės medicinos pagalbos**. Dar sunkesnis šalutinis poveikis pasireiškia, jeigu buvo skirta per didelė bupivakaino dozė, įskaitant priepuolius (traukulius), sąmonės praradimą ir širdies smūgi (taip pat žr. šio lapelio 4 skyrių).

- Širdies ir kraujagyslių sistemos būklės

Po lokalaus poveikio anestetiko pavartojimo kartais taip pat gali pasireikšti širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų. Reikia stebėti, ar neatsiranda šie požymiai: nenormalus ar nereguliarus širdies ritmas, sumažėjęs kraujospūdis, alpimas, galvos svaigimas arba sukimasis, nuovargis, dusulys arba skausmas krūtinės srityje. Kartais gali ištikti širdies smūgis. Jeigu paskyrus EXPAREL liposomal pajutote kurį nors iš šių simptomų, **nedelsdami kreipkitės medicinos pagalbos** (taip pat žr. šio lapelio 4 skyrių).

- Methemoglobinemija

Methemoglobinemija yra kraujo liga, kuri paveikia raudonąsias kraujo ląsteles. Ši būklė gali prasidėti iš karto arba praėjus keletui valandų po lokalaus poveikio anestetiko pavartojimo. Reikia stebėti, ar neatsiranda šie požymiai ir simptomai: blyški arba papilkėjusi / pamėlusi oda, dusulys, galvos svaigimas ar alpimas, sumišimas, širdies plakimas arba skausmas krūtinės srityje. Jeigu paskyrus EXPAREL liposomal pajutote kurį nors iš šių simptomų, **nedelsdami kreipkitės medicinos pagalbos**. Kartais methemoglobinemija gali sukelti dar sunkesnius simptomus, tokius kaip nereguliarus širdies ritmas, traukuliai, koma ar netgi mirtis (taip pat žr. šio lapelio 4 skyrių).

- Chondrolizė

Chondrolizė (kaulų sąnarių kremzlių suirimas) pastebėta pacientams, kuriems buvo skiriamos lokalaus poveikio anestetikų infuzijos į sąnario ertmę. EXPAREL liposomal negalima skirti infuzijos į sąnario ertmę būdu.

## **Vaikams ir paaugliams**

EXPAREL liposomal negalima vartoti jaunesniems kaip 6 metų vaikams skausmui mažose ir vidutinio dydžio žaizdose mažinti po operacijos. Šioje amžiaus grupėje šis vaistas neištirtas.

EXPAREL liposomal negalima vartoti vaikams ir paaugliams, jaunesniems nei 18 metų amžiaus, siekiant sumažinti tam tikros kūno dalies skausmą po operacijos (pvz., kelio ar peties sąnario operacijos). Šioje amžiaus grupėje šis vaistas neištirtas.

### **Kiti vaistai ir EXPAREL liposomal**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, apie tai pasakykite gydytojui.

Kai kurių vaistų vartojimas kartu gali būti žalingas. Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jei vartojate kurį nors iš toliau nurodytų vaistų:

- nitratus / nitritus – nitroglicerina, nitroprusidą, azoto oksidą, azoto suboksidą;
- lokalaus poveikio anestetikus – benzokainą, lidokainą, bupivakainą, mepivakainą, tetrakainą, prilokainą, prokainą, artikainą, ropivakainą;
- antiaritminius vaistus – vaistus, skirtus sutrikusiam širdies ritmui (aritmijai) gydyti, pvz., lidokainą ir meksiletiną;
- priešvėžinius vaistus – ciklofosamidą, flutamidą, rasburikazę, izofamidą, hidroksiurėją;
- antibiotikus – dapsoną, sulfonamidus, nitrofurantoiną, paraaminosalicilo rūgštį;
- antimaliarinius vaistus – chlorokviną, primakviną, chininą;
- prieštraukulinius vaistus – fenitoiną, natrio valproatą, fenobarbitalį;
- kitus vaistus – acetaminofeną (paracetamolį), metoklopramidą (skiriamą skrandžio sutrikimams gydyti ir nuo pykinimo), sulfasalaziną (skiriamą uždegiminėms būklėms gydyti), joduotą povidoną (paviršinį antiseptiką).

Jeigu dėl kurio nors iš šių vaistų turite abejonų, pasitarkite su gydytoju.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

EXPAREL liposomal **NEREKOMENDUOJAMA** skirti nėščioms ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, prieš Jums skiriant šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.

EXPAREL liposomal išsiskiria į motinos pieną labai mažais kiekiais ir gali sukelti sunkias nepageidaujamas reakcijas Jūsų kūdikiui. Prieš žindymą turite pasitarti su gydytoju. Jis nuspręs, ar reikia nutraukti žindymą ar Jums reikėtų neskirti šio vaisto.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

EXPAREL liposomal gali turėti įtakos Jūsų gebėjimui jausti daiktus ar normaliai judėti iki 5 dienų laikotarpiu po šio vaisto paskyrimo. Neturėtumėte vairuoti ar valdyti mechanizmų, jeigu Jums pasireiškė šis šalutinis poveikis.

### **EXPAREL liposomal sudėtyje yra natrio**

Kiekviename šio vaisto 10 ml flakone yra 21 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies), o 20 ml flakone – 42 mg natrio. Tai atitinka atitinkamai 1,1 % ir 2,1 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

## **3. Kaip Jums bus skirtas EXPAREL liposomal**

EXPAREL liposomal Jums suleis gydytojas chirurginės operacijos metu.

Rekomenduojamą dozę, kurią Jums suleis gydytojas, parinks gydytojas. Ji priklausys nuo skausmo malšinimo tipo, kurio Jums reikia, ir nuo kūno vietos, į kurią bus suleidžiama vaisto. Ji taip pat priklausys nuo operacinio ploto dydžio ir Jūsų fizinės būklės.

EXPAREL liposomal bus skiriamas atliekant injekciją. Gydytojas suleis EXPAREL liposomal į vieną iš šių vietų:

- operacinį plotą;
- šalia nervų, kurie yra šalia operuojamos kūno dalies.

#### **Ką daryti, jeigu Jums buvo skirta per didelė EXPAREL liposomal dozė?**

EXPAREL liposomal gali paskirti tik išmokyti gydytojai, kurie patikrins jūsų kraujospūdį, širdies susitraukimų dažnį, kvėpavimo dažnį, sąmonės būseną ir stebės, ar neatsiranda požymių, kurie galėtų rodyti, kad suleidus EXPAREL liposomal, Jums buvo paskirta per didelė bupivakaino dozė.

Jeigu paskyrus EXPAREL liposomal pajutote bet kurį iš toliau nurodytų šalutinio poveikio reiškinių, **nedelsdami kreipkitės medicinos pagalbos** (taip pat žr. šio lapelio 4 skyrių). Kad buvo paskirta per didelė bupivakaino dozė, rodo šie požymiai:

- priepuoliai (traukuliai);
- sąmonės praradimas;
- nerimastingumo ar nerimo pojūtis;
- pasunkėjusi kalba;
- galvos svaigimas arba svaigulys;
- pykinimas arba vėmimas;
- tirpimas ir dilgčiojimas burnos ir lūpų srityje;
- regos, klausos ar skonio pakitimai;
- drebulys ar trūkčiojimas;
- mieguistumas, sumišimas ar prislopintas budrumas;
- padidėjęs ar sumažėjęs kraujospūdis;
- padažnėjęs ar sulėtėjęs širdies ritmas.

#### **Jeigu praleisite EXPAREL liposomal dozę**

Nėra tikėtina, kad praleisite dozę. EXPAREL liposomal Jums suleis gydytojas vieną kartą (chirurginės operacijos metu).

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

#### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos**, jeigu Jums pasireiškia bet koks sunkus šalutinis poveikis, pastebėtas vartojant kitus lokalaus poveikio anestetikus (žr. 2 skyrių):

- nenormalus ar nereguliarus širdies ritmas, sumažėjęs kraujospūdis, alpimas, galvos svaigimas arba svaigulys, nuovargis, dusulys, skausmas krūtinės srityje ar širdies sustojimas (širdies ir kraujagyslių sistemos reakcijos simptomai);
- neramumas, nerimas, pasunkėjusi kalba, svaigulys, pykinimas arba vėmimas, tirpimas ir dilgčiojimas burnos ir lūpų srityje, metalo skonis burnoje, spengimas ausyse (t. y. cypimas ausyse), galvos svaigimas, neryškus matymas, drebulys ar trūkčiojimas, slopinimas, mieguistumas, priepuoliai (centrinės nervų sistemos reakcijos simptomai);
- dilgėlinė arba odos išbėrimas, patinimas akių, veido, lūpų, burnos ar gerklės srityje, dusulys ar pasunkėjęs kvėpavimas, greitas širdies plakimas, pykinimas, vėmimas, galvos svaigimas ar alpimas arba karščiavimas (alerginės reakcijos simptomai);

- blyški arba papilkėjusi / pamėlusi oda, dusulys, galvos svaigimas ar alpimas, sumišimas, stipraus širdies plakimo pojūtis, skausmas krūtinės srityje, nereguliarus širdies ritmas, traukuliai arba koma (methemoglobinemijos simptomai).

### **Kitas galimas šalutinis poveikis**

**Dažnas** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- skonio pojūčio pakitimas;
- vidurių užkietėjimas;
- pykinimas arba vėmimas;
- lytėjimo pojūčio burnoje praradimas.

**Nedažnas** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- karščio pojūtis;
- kraujosruvų susidarymas arba kritimas;
- nenormalūs kraujo tyrimo rezultatai;
- sąnarių skausmas;
- sumažėjęs judrumas arba nevalingi / nekontroliuojami kūno judesiai;
- raumenų sužeidimas, skausmas, spazmai, trūkčiojimas arba silpnumas;
- deginimo pojūtis;
- galvos skausmas;
- pojūčių praradimas;
- odos niežulys arba odos sudirginimas.

**Retas** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- nemalonus pojūtis pilvo srityje, pilvo pūtimas arba virškinimo sutrikimas;
- viduriavimas;
- burnos sausumas, pasunkėjęs ar skausmingas rijimas;
- niežulys burnoje;
- padidėjęs seilėtekis burnoje;
- šaltkrėtis;
- skausmas (pilvo, žaizdos srityje, raumenyse, kirkšnyje, rankose arba pėdose);
- kulkšnies, pėdų, kojų ar sąnarių patinimas;
- sąnarių sustingimas;
- EKG pakitimai;
- šviežio kraujo pasirodymas iš išeinamosios angos, paprastai su išmatomis;
- nuovargio pojūtis;
- dalinis paralyžius;
- pasunkėjęs kvėpavimas;
- odos paraudimas arba paraudimas aplink žaizdos vietą;
- žaizdos vietos komplikacijos (pvz., paraudimas, patinimas, skausmas);
- padidėjęs prakaitavimas;
- nagų spalvos pasikeitimas.

**Dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- negalėjimas šlapintis (t. y. visiškai ar iš dalies ištuštinti šlapimo pūslę);
- EXPAREL liposomal neveikia.

Kai kurie iš anksčiau pateiktų šalutinių poveikių gali pasireikšti dažniau 6 metų ir vyresniems vaikams ir paaugliams.

## Papildomas šalutinis poveikis, nustatytas 6 metų ir vyresniems vaikams ir paaugliams

**Labai dažnas** (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių):

- anemija

**Dažnas** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- dilgčiojimo pojūtis (dilgsėjimas galūnėse nutirpus);
- klausos susilpnėjimas ar praradimas;
- dažnas kvėpavimas;
- uždelstas normalizavimasis po anestezijos.

### Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## 5. Kaip laikyti EXPAREL liposomal

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Sandariuose, neatidarytuose flakonuose EXPAREL liposomal taip pat galima laikyti kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 25 °C) iki 30 dienų. Flakonų negalima šaldyti pakartotinai.

### Pirmą kartą atidarius

Cheminiu ir fiziniu atžvilgiu vartojimo metu EXPAREL liposomal, ištrauktas iš flakonų ir perkeltas į polipropileno švirkštus, išlieka stabilus 48 valandas laikant šaldytuve (2 °C – 8 °C) arba 6 valandas laikant kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 25 °C). Mikrobiologiniu požiūriu vaistą reikia vartoti nedelsiant. Nesuvartojus iš karto, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas; laikyti negalima ilgiau kaip 24 valandas esant 2 °C – 8 °C temperatūrai, nebent atidaryta buvo kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

### Praskiedus

Cheminiu ir fiziniu atžvilgiu vartojimo metu EXPAREL liposomal, sumaišius su kitomis bupivakaino formomis, išlieka stabilus 24 valandas laikant kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 25 °C). Sumaišius su 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido arba Ringerio laktato tirpalu, cheminiu ir fiziniu atžvilgiu vartojimo metu vaistas išlieka stabilus 4 valandas laikant šaldytuve (2 °C – 8 °C) ir kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 25 °C). Mikrobiologiniu požiūriu vaistą reikia vartoti nedelsiant, nebent skiedimo metodas neužkerta kelio mikrobino užteršimo rizikai. Nesuvartojus iš karto, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### EXPAREL liposomal sudėtis

Veiklioji medžiaga yra bupivakainas. Kiekviename mililitre yra 13,3 mg bupivakaino liposominė forma pailginto atpalaidavimo injekcinėje dispersijoje.

Kiekviename 10 ml pailginto atpalaidavimo injekcinės dispersijos flakone yra 133 mg bupivakaino laisvosios bazės.

Kiekviename 20 ml pailginto atpalaidavimo injekcinės dispersijos flakone yra 266 mg bupivakaino laisvosios bazės.

Pagalbinės medžiagos yra dierukoilfosfatidilcholinai (DEFC), dipalmitoilfosfatidilglicerolis (DPFG), cholesterolis parenteriniam vartojimui, trikaprilinas, natrio chloridas, fosfato rūgštis ir injekcinis vanduo.

### **EXPAREL liposomal išvaizda ir kiekis pakuotėje**

EXPAREL liposomal yra nuo baltos iki balkšvos spalvos pailginto atpalaidavimo injekcinė dispersija.

Jis tiekiamas 10 ml arba 20 ml vienkartinuose stiklo flakonuose su etilentetrafluoretilenu dengtu pilku butilo gumos kamščiu ir aliuminio / polipropileno nuplėšiamąja plomba.

Kiekvienoje pakuotėje yra 4 arba 10 flakonų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

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

### **Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

### **Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

---

### **Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.**

Svarbu: prieš vartojimą perskaitykite Preparato charakteristikų santrauką (PCS).

Kiekvienas EXPAREL liposomal skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Sandarūs, neatidaryti EXPAREL liposomal flakonai laikomi šaldytuve 2 °C –8 °C temperatūroje. EXPAREL liposomal negalima užšaldyti.

Neatidarytus EXPAREL liposomal flakonus galima laikyti kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 25 °C) iki 30 dienų. Flakonų negalima pakartotinai šaldyti.

#### Pirmą kartą atidarius

Cheminiu ir fiziniu atžvilgiu vartojimo metu EXPAREL liposomal, ištrauktas iš flakonų ir perkeltas į polipropileno švirkštus, išlieka stabilus 48 valandas laikant šaldytuve (2 °C – 8 °C) arba 6 valandas laikant kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 25 °C). Mikrobiologiniu požiūriu vaistinių preparatą reikia vartoti nedelsiant. Nesuvartojus iš karto, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas; laikyti negalima ilgiau kaip 24 valandas esant 2 °C – 8 °C temperatūrai, nebent atidaryta / skiesta buvo kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

#### Praskiedus

Cheminiu ir fiziniu atžvilgiu vartojimo metu EXPAREL liposomal, sumaišius su kitomis bupivakaino formomis, išlieka stabilus 24 valandas laikant kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 25 °C). Sumaišius su 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido arba Ringerio laktato tirpalu, cheminiu ir fiziniu atžvilgiu vartojimo metu vaistinis preparatas išlieka stabilus 4 valandas laikant šaldytuve (2 °C – 8 °C) ir kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 25 °C). Mikrobiologiniu požiūriu vaistinių preparatą reikia vartoti nedelsiant, nebent skiedimo metodas neužkerta kelio mikrobinio užteršimo rizikai. Nesuvartojus iš karto, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas.

Prieš suleidimą EXPAREL liposomal flakonus reikia apžiūrėti. Prieš ištraukiant turinį iš flakono, jį reikia švelniai apversti, kad dispersijos dalelės vėl pasiskirstytų. Jeigu flakono turinys nusėdo, gali prireikti apversti keletą kartų.

EXPAREL liposomal skiriamas tik vienkartinė doze. Didžiausia dozė negali viršyti 266 mg (20 ml). Lokaliai infiltracijai rekomenduojama dozė priklauso nuo operacinio ploto dydžio, tūrio, kurio reikia tam plotui padengti, ir individualių paciento savybių, kurios gali turėti įtakos amidų tipo lokalaus poveikio anestetikų vartojimo saugumui (žr. PCS 4.2 skyrių).

EXPAREL liposomal gali būti skiriamas suleidžiant paruoštą vartoti dispersiją arba praskiedžiant 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido arba Ringerio laktato tirpalu iki 0,89 mg/ml koncentracijos (t. y. praskiedimas pagal tūrį 1:14). EXPAREL liposomal nereikėtų maišyti su kitais vaistiniais preparatais ir skiesti vandeniu ar kitomis hipotoninėmis medžiagomis, nes tai suardys liposominės daleles.

EXPAREL liposomal yra liposominės formos preparatas, jis neturėtų būti skiriamas pakaitomis su kitomis bupivakaino formomis. Bupivakaino hidrochlorido (greito atpalaidavimo formos) ir EXPAREL liposomal gali būti suleidžiami kartu tuo pačiu švirkštu, jeigu bupivakaino tirpalo ir EXPAREL liposomal dozių santykis miligramais neviršija santykio 1:2. Bendras kartu suleidžiamų bupivakaino HCl ir EXPAREL liposomal kiekis neturi viršyti 400 mg bupivakaino HCl ekvivalentų suaugusiems. Bupivakaino kiekis EXPAREL liposomal išreiškiamas kaip laisva bupivakaino bazė, taigi, apskaičiuojant bendrą kartu vartojamo bupivakaino dozę, EXPAREL liposomal esantis bupivakaino kiekis turėtų būti konvertuojamas į bupivakaino HCl ekvivalentą, padauginant EXPAREL liposomal dozę koeficientu 1,128.

Skiriant EXPAREL liposomal kartu su bupivakaino HCl, reikia būti atsargiems, ypač leidžiant į daug kraujagyslių turinčias sritis, kuriose tikėtina didesnė sisteminė absorbcija (žr. PCS 4.4 skyrių).

EXPAREL liposomal galima suleisti po to, kai iš pradžių buvo suleista lidokaino ir praėjus 20 minučių ar daugiau.

Kai vartojami paviršiniai antiseptikai, pavyzdžiui, joduotas povidonas, prieš pradėdant leisti EXPAREL liposomal reikia palaukti, kol plotas nudžius. Negalima leisti, kad EXPAREL liposomal kontaktuotų su antiseptikais, tokiais kaip joduoto povidono tirpalas.

EXPAREL liposomal suleidžiamas lėtai (paprastai vienos injekcijos metu suleidžiant nuo 1 iki 2 ml), naudojant 25 ar didesnio skersmens adatą. Leidžiant operaciniame plote, reikia dažnai aspiruoti, kai tai

kliniškai reikalinga, taip patikrinant, ar nėra kraujo, ir sumažinant netyčinio vaisto suleidimo į kraujagyslę riziką.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.