

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml ilgstošās darbības dispersija injekcijām
EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml ilgstošās darbības dispersija injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml satur 13,3 mg bupivakaīna (bupivacainum) multivezikulārā liposomālā dispersijā.

Katrs 10 ml ilgstošās darbības dispersijas injekcijām flakons satur 133 mg bupivakaīna.

Katrs 20 ml ilgstošās darbības dispersijas injekcijām flakons satur 266 mg bupivakaīna.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

- Katrs 10 ml flakons satur 21 mg nātrija.
- Katrs 20 ml flakons satur 42 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības dispersija injekcijām.

Balta līdz gandrīz balta liposomāla dispersija uz ūdens bāzes.

Ilgstošās darbības dispersijas injekcijām pH ir no 5,8 līdz 7,8, un tā ir izotoniska (260–330 mOsm/kg).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

EXPAREL liposomal ir indicēts (skatīt 5.1. apakšpunktu):

- kā *plexus brachialis* nerva blokāde vai femorālo nervu blokāde pēcoperācijas sāpju ārstēšanai pieaugušajiem;
- kā lauka blokāde somatisko pēcoperācijas sāpju ārstēšanai no mazām līdz vidēja izmēra ķirurģiskām brūcēm pieaugušajiem un bērniem no 6 gadu vecuma.

4.2. Devas un lietošanas veids

EXPAREL liposomal jāievada apstākļos, kur ir pieejams apmācīts personāls un piemērots reanimācijas aprīkojums, lai nekavējoties ārstētu pacientus, kuriem ir neiroloģiskas vai sirds toksicitātes pazīmes.

Devas

Ieteicamā EXPAREL liposomal deva pieaugušajiem un bērniem no 6 gadu vecuma ir atkarīga no šādiem faktoriem:

- operācijas vietas lielums;
- zonas aptveršanai nepieciešamais tilpums;
- individuāli pacienta faktori.

Nedrīkst pārsniegt maksimālo devu 266 mg (20 ml neatšķaidītas zāles).

Lauka blokāde (infiltrācija ap mazām līdz vidēji lielām ķirurģiskām brūcēm)

- Pacientiem, kuriem tika veikta bunionektomija, kopumā tika ievadīts 106 mg (8 ml) EXPAREL liposomal, no kā 7 ml tika infiltrēti audos, kas aptver osteotomiju, un 1 ml tika infiltrēts zemādas audos.
- Pacientiem, kuriem tika veikta hemoroidektomija, kopumā 266 mg (20 ml) EXPAREL liposomal tika atšķaidīti ar 10 ml parastu fizioloģisko šķīdumu, kopā iegūstot 30 ml, kas tika sadalīti sešās 5 ml alikvotās daļās un injicēti, vizualizējot anālo sfinkteru kā pulksteņa skaldni un lēnām infiltrējot vienu alikvoto daļu katrā no pāra skaitļiem, lai panāktu lauka blokādi.
- Bērniem no 6 gadu vecuma EXPAREL liposomal ir jāievada 4 mg/kg devā (maksimālā kopējā deva nedrīkst pārsniegt 266 mg). EXPAREL liposomal var ievadīt „tādu, kāds tas ir”, vai arī papildināt ar parasto (0,9%) fizioloģisko šķīdumu, lai palielinātu tilpumu līdz galīgajai koncentrācijai 0,89 mg/ml (t.i., 1:14 atšķaidījumā pēc tilpuma). Kopējais izplešanās tilpums būs atkarīgs no griezumam garuma. Piemēri ir sniegti 6.6. apakšpunktā.

Perifēro nervu blokāde (femorālais nervs un plexus brachialis)

- Pacientiem, kuriem tika veikta visas ceļa locītavas artroplastika (TKA), femorālā nerva blokādes veidā kopumā tika ievadīti 266 mg (20 ml) EXPAREL liposomal.
- Pacientiem, kuriem tika veikta visa pleca artroplastika vai rotatoru manžetes korekcija, kopumā 133 mg (10 ml) EXPAREL liposomal tika atšķaidīts ar 10 ml parasta fizioloģiskā šķīduma, sastādot kopējo tilpumu 20 ml, kas tika ievadīts *plexus brachialis* nerva blokādes veidā.

Vienlaicīga ievadīšana ar citiem lokālās anestēzijas līdzekļiem

Lokālās anestēzijas līdzekļu toksiskā iedarbība ir papildinoša, un to vienlaicīga ievadīšana, ņemot vērā lokālās anestēzijas līdzekļa devu un EXPAREL liposomal paplašināto farmakokinētisko profilu, jāveic, ievērojot piesardzību, tostarp uzraugot neiroloģisko un kardiovaskulāro ietekmi, kas saistīta ar lokālās anestēzijas sistēmisko toksicitāti. Skatīt 4.5. apakšpunktu.

EXPAREL liposomal ir liposomāls preparāts un to nedrīkst lietot pārmaiņus ar citām bupivakaīnu saturošām zālēm. Bupivakaīna hidrohlorīdu (tūlītējas darbības zāļu forma) un EXPAREL liposomal var ievadīt vienlaicīgi vienā šļircē, ja bupivakaīna šķīduma miligramu devas attiecība pret EXPAREL liposomal nepārsniedz 1:2. Sagatavojot maisījumu, kopējais pieaugušajiem izmantotā bupivakaīna daudzums (EXPAREL liposomal + bupivakaīna HCl) nedrīkst pārsniegt 400 mg bupivakaīna HCl līdzvērtīgu devu. Vairāk informācijas skatīt 4.4. apakšpunktā.

Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti (65 vai vairāk gadus veci)

Izvēloties EXPAREL liposomal devu gados vecākiem pacientiem, jāievēro piesardzība, jo zināms, ka bupivakaīns lielā mērā izdalās caur nierēm, un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem bupivakaīna toksisko reakciju risks var būt lielāks. Nav nepieciešama devas pielāgošana, tomēr nevar izslēgt lielāku jutību dažiem gados vecākiem pacientiem (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Gados vecākiem pacientiem var būt paaugstināts kritienu risks.

Nieru darbības traucējumi

Zināms, ka bupivakaīns vai tā metabolīti lielā mērā izdalās caur nierēm un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem toksisko reakciju risks var būt lielāks. Izvēloties EXPAREL liposomal devu, jāapsver nieru darbības traucējumi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Bupivakaīns tiek metabolizēts aknās. Nav nepieciešama devas pielāgošana pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (Child-Pugh rādītājs 5-6) vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (Child-Pugh rādītājs 7-9). Nav pietiekamu datu, lai ieteiktu EXPAREL liposomal lietošanu pacientiem ar smagiem (Child-Pugh rādītājs ≥ 10) aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

EXPAREL liposomal var ievadīt bērniem no 6 gadu vecuma 4 mg/kg devā (maksimālā kopējā deva nedrīkst pārsniegt 266 mg) kā vienreizējas devas lauka blokādi somatisko pēcoperācijas sāpju ārstēšanai no mazām līdz vidēja izmēra ķirurģiskām brūcēm.

EXPAREL liposomal drošums un efektivitāte, lietojot kā lauka blokādi bērniem vecumā no 1 līdz mazāk nekā 6 gadiem, kā arī lietojot bērniem vecumā no 1 līdz mazāk nekā 18 gadiem kā nerva blokādi, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

EXPAREL liposomal nedrīkst lietot bērniem līdz 1 gada vecumam, jo jaundzimušajiem un zīdaiņiem ir samazināta spēja metabolizēt anestēzijas līdzekļus nenobriedušas aknu sistēmas dēļ.

Lietošanas veids

EXPAREL liposomal paredzēts ievadīt tikai infūzijas veidā vai perineirālai lietošanai.

EXPAREL liposomal ir paredzēts tikai vienas devas ievadīšanai.

EXPAREL liposomal jāinjicē lēni (parasti 1 līdz 2 ml vienā injekcijā) ar biežu aspirāciju, ja tas ir klīniski atbilstoši, lai pārbaudītu, vai nepārādās asinis, un mazinātu nejaušas intravaskulāras injekcijas risku.

EXPAREL liposomal ir jāievada ar 25. izmēra vai lielāku adatu, lai saglabātu liposomālo bupivakaīna daļiņu strukturālo integritāti.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Paaugstināta jutība pret amīdu tipa lokālās anestēzijas līdzekļiem.
- Dzemdību paracervikālā blokādes anestēzija augļa bradikardijas vai nāves riska dēļ.
- Intravaskulāra lietošana.
- Intraartikulāra lietošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Efektivitāte un drošums apjomīgās vēdera dobuma, asinsvadu un krūšu kurvja operācijās nav noteikts.

Lokālās anestēzijas sistēmiskā toksicitāte (LAST)

Tā kā ar bupivakaīna lietošanu var būt saistīts nopietnu dzīvībai bīstamu blakusparādību risks, visi bupivakaīnu saturoši līdzekļi jāievada apstākļos, kur ir pieejams apmācīts personāls un aprīkojums, lai nekavējoties ārstētu pacientus, kuriem ir neiroloģiskas vai sirds toksicitātes pazīmes.

Pēc bupivakaīna injekcijas jāveic rūpīga un pastāvīga sirds un asinsvadu un elpošanas sistēmas (ventilācijas pietiekamības) dzīvībai svarīgo rādītāju un pacienta apziņas stāvokļa kontrole. Nemiers, trauksme, nesakarīga runa, ģībonis, nejutīgums un mutes un lūpu tirpšana, metāliska garša, troksnis

ausīs, reibonis, neskaidra redze, trīce, raustīšanās, depresija vai miegainība var būt agrīnas centrālās nervu sistēmas toksicitātes pazīmes.

Toksiskas lokālās anestēzijas līdzekļu koncentrācijas asinīs nomāc sirds elektrovadītspēju un uzbudināmību, kas var izraisīt atrioventrikulāru blokādi, ventrikulāru aritmiju un sirdsdarbības apstāšanos, kas var būt letāla. Turklāt toksiskas lokālās anestēzijas līdzekļu koncentrācijas asinīs nomāc miokarda kontraktilitāti un izraisa perifēro asinsvadu paplašināšanos, izraisot sirds izsviedes un arteriālā asinsspiediena samazināšanos.

Akūtas neatliekamās palīdzības situācijas lokālās anestēzijas līdzekļu izraisītas neiroloģiskas vai kardiovaskulāras toksicitātes dēļ parasti ir saistītas ar augstu koncentrāciju plazmā, kas rodas lokālās anestēzijas līdzekļu terapeitiskas lietošanas laikā vai lokālās anestēzijas šķīduma nejaušas intravaskulāras injekcijas dēļ (skatīt 4.3. un 4.9. apakšpunktu).

Bupivakaīna un citu amīdu saturošu zāļu vairāku devu injicēšana var izraisīt nozīmīgu koncentrācijas palielināšanos plazmā līdz ar katru atkārtoto devu lēnas aktīvās vielas vai tās metabolītu uzkrāšanās vai lēnas metabolisma noārdīšanās dēļ. Paaugstinātas koncentrācijas asinīs panesamība mainās atkarībā no pacienta stāvokļa.

Potenciāli LAST gadījumi tika novēroti pēcreģistrācijas periodā. Lai gan lielākā daļa gadījumu ar reģistrēto laiku līdz sākumam tika novērota mazāk nekā 1 stundu pēc EXPAREL liposomal ievadīšanas, tika ziņots par nelielu skaitu gadījumu, līdz kuru sākumam pagāja ilgāk nekā 24 stundas. Lietojot EXPAREL liposomal, nav konstatēta potenciālo LAST gadījumu savstarpēja saistība ar ķirurģiskām procedūrām vai ievadīšanas veidu, taču atkārtotas EXPAREL liposomal devas, pārdozēšana vai vienlaicīga lietošana ar citiem lokālās anestēzijas līdzekļiem var paaugstināt LAST risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Neiroloģiska ietekme

Centrālās nervu sistēmas reakcijas raksturo uzbudinājums un/vai depresija. Var rasties nemiers, trauksme, reibonis, troksnis ausīs, neskaidra redze vai trīce, kas, iespējams, var pāriet konvulsijās. Tomēr uzbudinājums var būt pārejošs vai tā var nebūt, un depresija ir pirmā nevēlamās blakusparādības izpausme. Tam var ātri sekot miegainība, kas apvienojumā izraisa bezsamaņu un elpošanas apstāšanos. Citas centrālās nervu sistēmas ietekmes var ietvert sliktu dūšu, vemšanu, drebuļus un acu zīlīšu sašaurināšanos. Konvulsiju biežums, kas saistīts ar lokālās anestēzijas līdzekļu lietošanu, mainās atkarībā no izmantotās procedūras un kopējās ievadītās devas.

Neiroloģiskā ietekme, kas rodas pēc lauka blokādes, var ietvert pastāvīgu anestēziju, parestēzijas, vājumu un paralīzi, pēc visiem no kā var būt lēna, nepilnīga atveseļošanās vai arī tās var nebūt vispār.

Sirds un asinsvadu darbības traucējumi

Bupivakaīns jālieto piesardzīgi arī pacientiem ar traucētu sirds un asinsvadu darbību, jo viņi var spēt mazāk kompensēt funkcionālās izmaiņas, kas saistītas ar šo zāļu izraisīto atrioventrikulārās elektrovadītspējas pagarināšanos.

Aknu darbības traucējumi

Bupivakaīns tiek metabolizēts aknās, tāpēc pacientiem ar aknu slimībām tas ir jālieto, ievērojot piesardzību. Pacientiem ar smagu aknu slimību ir lielāks toksisko koncentrāciju plazmā veidošanās risks, jo viņi nespēj normāli metabolizēt lokālās anestēzijas līdzekļus. Pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu aknu slimību jāapsver pastiprināta lokālās anestēzijas līdzekļu sistēmiskās toksicitātes uzraudzība (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Tikai 6% bupivakaīna izdalās nemainītā veidā ar urīnu. Zināms, ka bupivakaīna metabolīti lielā mērā izdalās caur nierēm. Urīna izdalīšanos ietekmē urīnceļu trakta perfūzija un faktori, kas ietekmē urīna pH. Urīna paskābināšana paātrina lokālās anestēzijas līdzekļu izvadīšanu caur nierēm. Dažādos lokālās anestēzijas līdzekļu farmakokinētiskos parametrus var ievērojami mainīt nieru slimības esamība, faktori, kas ietekmē urīna pH, un nieru asins plūsma. Tādējādi toksisku reakciju risks pret šīm zālēm var būt lielāks pacientiem ar pasliktinātu nieru darbību.

Alerģiskas reakcijas

Retos gadījumos var rasties alerģiska veida reakcijas, ko var izraisīt paaugstināta jutība pret lokālās anestēzijas līdzekli vai citām zāļu sastāvdaļām. Šīs reakcijas raksturo tādas pazīmes kā nātrene, nieze, eritēma, angioedēma (tostarp balsenes tūska), tahikardija, šķaudīšana, slikta dūša, vemšana, reibonis, sinkope, pārmērīga svīšana, paaugstināta temperatūra un, iespējams, anafilaktoīdiem līdzīgi simptomi (tostarp smaga hipotensija). Ziņots par amīdu tipa lokālās anestēzijas grupas līdzekļu krustenisko jutību. Alerģiski simptomi jāārstē simptomātiski.

Hondrolīze

Lokālās anestēzijas līdzekļu, tostarp EXPAREL liposomal, intraartikulāras infūzijas pēc artroskopiskām un citām ķirurģiskām procedūrām ir kontrindicētas (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pēcregistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par hondrolīzi pacientiem, kuri saņem šādas infūzijas.

Methemoglobīnēmija

Ziņots par methemoglobīnēmijas gadījumiem saistībā ar lokālās anestēzijas līdzekļu lietošanu. Lai gan methemoglobīnēmijas risks pastāv visiem pacientiem, zīdaiņi līdz 6 mēnešu vecumam un pacienti ar glikozes-6-fosfāta dehidrogenāzes trūkumu, iedzimtu vai idiopātisku methemoglobīnēmiju, traucētu sirds vai plaušu darbību vai vienlaicīgu oksidētāju vai to metabolītu iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu) ir jutīgāki pret stāvokļa klīnisko izpausmju attīstību. Ja šiem pacientiem jālieto lokālās anestēzijas līdzekļi, ieteicams cieši uzraudzīt methemoglobīnēmijas simptomus un pazīmes.

Methemoglobīnēmijas pazīmes un simptomi var parādīties nekavējoties vai var aizkavēties dažas stundas pēc iedarbības, un tiem ir raksturīga ādas krāsas maiņa ar zilgansārtu nokrāsu un patoloģiska asins krāsa. Methemoglobīna līmenis var turpināt paaugstināties; tāpēc nepieciešama tūlītēja ārstēšana, lai novērstu nopietnākas centrālās nervu sistēmas un sirds un asinsvadu sistēmas nevēlamās blakusparādības, tostarp krampjus, komu, aritmijas un nāvi. Bupivakaīna, tāpat kā citu oksidējošu zāļu, lietošana ir jāpārtrauc. Atkarībā no simptomu smaguma pacienti var reaģēt uz atbalstošo aprūpi (proti, skābekļa terapiju, hidratāciju). Smagākiem simptomiem var būt nepieciešama ārstēšana ar metilēnzilo, apmaiņas transfūziju vai hiperbārisko skābekli.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā, kas saistīti ar EXPAREL liposomal

Dažādas bupivakaīna zāļu formas nav bioekvivalentas pat tad, ja miligramu deva ir vienāda. Tāpēc nav iespējams pārvērst EXPAREL liposomal devas citu bupivakaīna saturošu zāļu devās un otrādi. Nedrīkst aizstāt ar citām zālēm, kas satur bupivakaīnu.

Vienlaicīgi lietojot EXPAREL liposomal un bupivakaīna HCl, ieteicams ievērot piesardzību, it īpaši, ja to ievada zonās ar pastiprinātu vaskularizāciju, kur paredzama lielāka sistēmiskā uzsūkšanās. EXPAREL lietošana maisījumā ar citiem lokālās anestēzijas līdzekļiem bērniem nav pētīta un nav ieteicama.

EXPAREL liposomal lietošana, kam seko citu bupivakaīna zāļu formu lietošana, klīniskajos pētījumos nav pētīta. Tomēr, pamatojoties uz klīnisko situāciju, var lietot bupivakaīna hidrohlorīdu, ņemot vērā attiecīgos FK profilus un individuālos pacienta apsvērumus. Tāpat kā ar visiem lokālās anestēzijas

līdzekļiem, ārstiem jānovērtē lokālās anestēzijas sistēmiskās toksicitātes risks atkarībā no kopējās devas, ņemot vērā ievadīšanas laiku.

EXPAREL liposomal nav vērtēts tālāk norādītajiem lietošanas veidiem, tāpēc tas nav ieteicams šāda veida analgēzijai vai ievadīšanas veidiem:

- epidurālā;
- intratekāļā.

EXPAREL liposomal nav ieteicams lietot kā femorālā nerva blokādi, ja pacienta atveseļošanās plāns ietver agrīnu mobilizāciju un staigāšanu (skatīt 4.7. apakšpunktu). Lietojot EXPAREL liposomal, var rasties sensoro un/vai motoro funkciju zudums, tomēr tas ir pārejošs, un zuduma pakāpe un ilgums mainās atkarībā no injekcijas vietas un ievadītās devas. Kā konstatēts klīniskajos pētījumos, jebkurš īslaicīgs sensoro sajūtu un/vai motoro funkciju zudums var ilgt līdz 5 dienām.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Nātrijs

Šīs zāles satur 21 mg nātrija katrā 10 ml flakonā un 42 mg nātrija katrā 20 ml flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 1,1% un attiecīgi 2,1% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

EXPAREL liposomal lietošana kopā ar citiem lokālās anestēzijas līdzekļiem

Lietojot papildus lokālās anestēzijas līdzekļus, kas tiek ievadīti 96 stundu laikā pēc EXPAREL liposomal lietošanas, ir jāņem vērā kopējā bupivakaīna iedarbība.

EXPAREL liposomal jālieto piesardzīgi pacientiem, kuri saņem citus lokālās anestēzijas līdzekļus vai aktīvās vielas, kas ir strukturāli saistītas ar amīdu tipa lokālās anestēzijas līdzekļiem, piemēram, noteiktus antiaritmiskos līdzekļus, piemēram, lidokaīnu un meksiletīnu, jo sistēmiskās toksicitātes iedarbība ir papildinoša.

Citas bupivakaīnu saturošas zāles

Ietekme uz EXPAREL liposomal farmakokinētiskajām un/vai fizikāli ķīmiskajām īpašībām, ievadot to vienlaicīgi ar bupivakaīna HCl, ir atkarīga no koncentrācijas. Tādēļ bupivakaīna HCl var ievadīt vienlaicīgi vienā šļircē, ja bupivakaīna HCl šķīduma miligramu devas attiecība pret EXPAREL liposomal nepārsniedz 1:2. Kopējais bupivakaīna HCl un EXPAREL liposomal daudzums, kas tiek lietots vienlaicīgi, pieaugušajiem nedrīkst pārsniegt 400 mg bupivakaīna HCl līdzvērtīgu devu (skatīt 4.4. un 6.6. apakšpunktu).

Lokālās anestēzijas līdzekļi, kas nav bupivakaīns

EXPAREL liposomal vajadzētu sajaukt kopā tikai ar bupivakaīnu, jo ir pierādīts, ka sajaukšana kopā ar lidokaīnu, ropivakaīnu vai mepivakaīnu izraisa tūlītēju bupivakaīna izdalīšanos no zāļu ievadīšanas sistēmas multivezikulārajām liposomām. Ja EXPAREL liposomal tiek sajaukts kopā ar lidokaīnu, lidokaīns saistās ar liposomām, izraisot tūlītēju bupivakaīna pārvietošanos un izdalīšanos. Šo pārvietošanos var novērst, nodrošinot, ka EXPAREL liposomal tiek ievadīts vismaz 20 minūtes pēc lidokaīna ievadīšanas. Nav datu, kas pamatotu citu lokālās anestēzijas līdzekļu ievadīšanu pirms EXPAREL liposomal ievadīšanas.

Oksidējošas zāles

Pacientiem, kuriem tiek ievadīti lokālās anestēzijas līdzekļi, var būt paaugstināts methemoglobīnēmijas attīstības risks, ja viņi vienlaicīgi lieto šādas oksidējošas zāles:

- nitrāti/nitrīti - nitroglicerīns, nitroprusīds, slāpekļa oksīds, slāpekļa dioksīds;
- lokālās anestēzijas līdzekļi - benzokaīns, lidokaīns, bupivakaīns, mepivakaīns, tetrakaīns, prilokaīns, prokaīns, artikaīns, ropivakaīns;

- antineoplastiski līdzekļi - ciklofosfamīds, flutamīds, rasburikāze, izofamīds, hidroksiurīnviela; antibiotikas - dapsons, sulfonamīdi, nitrofurantoīns, paraaminosalicilskābe;
- pretmalārijas līdzekļi - hlorohīns, primahīns;
- pretkrampju līdzekļi - fenitoīns, nātrija valproāts, fenobarbitāls;
- citas zāles - acetaminofēns, metoklopramīds, sulfanilamīdus saturošas zāles (piem., sulfasalazīns), hinīns.

Citas zāles

Uzklājot lokāli lietojamu antiseptisku līdzekli, piemēram, povidona jodu, pirms EXPAREL liposomal ievadīšanas vietai jāļauj nožūt. EXPAREL liposomal nedrīkst ļaut nokļūt saskarē ar antiseptiskiem līdzekļiem, piem., povidona jodu šķīdumā (skatīt arī 6.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par bupivakaīna lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). EXPAREL liposomal grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Bupivakaīns un tā metabolīts, pipekoloksilidīds, izdalās cilvēka pienā nelielā daudzumā. Informācija par zāļu ietekmi uz zīdaiņiem, kuri baroti ar krūti, un zāļu ietekmi uz piena ražošanu nav pieejama. Tā kā zīdaiņiem, kuri baroti ar krūti, pastāv smagu blakusparādību risks, lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar EXPAREL liposomal, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Nav klīnisku datu par EXPAREL liposomal ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Bupivakaīns var būtiski ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti iepriekš jāinformē, ka bupivakaīna liposomālā dispersija var īslaicīgi izraisīt sensoro sajūtu vai motoro funkciju zudumu. Potenciālie sensoro un/vai motoro funkciju zudums, lietojot EXPAREL liposomal, ir īslaicīgs, un tā pakāpe un ilgums atšķiras atkarībā no injekcijas vietas, lietošanas veida (proti, lauka blokāde vai nerva blokāde) un ievadītās devas, un tas var ilgt līdz 5 dienām, kā konstatēts klīniskajos pētījumos.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežāk sastopamās ar EXPAREL liposomal saistītās nevēlamās blakusparādības ($\geq 5\%$) klīniskajos pētījumos bija disgeizija (6,0%) un perorāla hipoestēzija (6,5%).

Vissvarīgākās ar EXPAREL liposomal saistītās smagās blakusparādības bija sistēmiskas toksiskas reakcijas. Sistēmiskas toksiskas reakcijas parasti rodas neilgi pēc bupivakaīna ievadīšanas, bet dažos gadījumos tās var aizkavēties. Smaga centrālās nervu sistēmas toksicitāte, kas rodas EXPAREL liposomal dēļ, var izraisīt konvulsijas ($< 0,001\%$ no pēcreģistrācijas periodā iegūtajiem datiem). Smaga sirds toksicitāte, kas rodas EXPAREL liposomal dēļ, var izraisīt smagu disritmiju (0,7% klīniskajos pētījumos), smagu hipotensiju (0,7% klīniskajos pētījumos) un/vai sirdsdarbības apstāšanos ($< 0,001\%$ no pēcreģistrācijas periodā iegūtajiem datiem).

Nevēlamo blakusparādību saraksts pieaugušajiem tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības pieaugušajiem, kas saistītas ar EXPAREL liposomal, no klīniskajiem pētījumiem un pēcreģistrācijas uzraudzības datiem ir parādītas tālāk esošajā 1. tabulā atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un pēc sastopamības biežuma. Biežums ir definēts kā ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to smaguma samazinājuma secībā.

1. tabula. Zāļu lietošanas izraisīto nevēlamo blakusparādību saraksts pieaugušajiem

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Zāļu lietošanas izraisītas nevēlamās blakusparādības
Imūnās sistēmas traucējumi	Nav zināmi	Paaugstināta jutība
Psihiskie traucējumi	Reti	Apjukuma stāvoklis, nemiers
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Disgeizija
	Retāk	Motorā disfunkcija, sensoro funkciju zudums, reibonis, miegainība, hipoestēzija, dedzinoša sajūta, galvassāpes
	Reti	Sinkope, monoplēģija, presinkope, letarģija
	Nav zināmi	Krampji, paralīze
Acu bojājumi	Reti	Redzes pasliktināšanās, neskaidra redze
Ausu un labirinta bojājumi	Reti	<i>Diplacusis</i>
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	Bradikardija, tahikardija
	Reti	Priekškambaru mirdzēšana, tahiaritmija, sinusa tahikardija
	Nav zināmi	Sirds darbības apstāšanās
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk	Hipotensija
	Reti	Hipertensija, pietūkums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	Reti	Apnoja, hipoksija, atelektāze, aizdusa, orofaringeālās sāpes
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Vemšana, aizcietējumi, mutes hipoestēzija, slikta dūša
	Reti	Hematoheģija, disfāģija, abdomināla distensija, diskomforta sajūta vēderā, sāpes vēdera augšdaļā, caureja, siekalu hipersekrecija, sausa mute, dispepsija, mutes dobuma nieze, mutes parestēzija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk	Nātrene, ģeneralizēta nieze, nieze, ādas kairinājums
	Reti	Zāļu erupcija, hiperhidroze, eritēma, izsitumi, nagu krāsas izmaiņas
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Retāk	Samazināta mobilitāte, muskuļu vājums, muskuļu spazmas, muskuļu raustīšanās, artralģija
	Reti	Locītavu pietūkums, sāpes cirkšņos, locītavu stīvums, skeleta-muskuļu sāpes krūškurvī, sāpes ekstremitātēs
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Nav zināmi	Urīnācijas aizture
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Retāk	Drudzis
	Reti	Perifērais pietūkums, ar sirds darbību nesaistītas sāpes krūškurvī, drebuļi, karstuma sajūta, sāpes injekcijas vietā, sāpes
	Nav zināmi	Efektivitātes trūkums
Izmeklējumi	Retāk	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis
	Reti	Elektrokardiogrammas ST segmenta paaugstināšanās, paaugstināts aknu enzīmu līmenis, palielināts leukocītu skaits
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Retāk	Kontūzija, tūska pēc procedūras, kritieni
	Reti	Muskuļa savainojums, seroma, brūces komplikācijas, griezuma vietas eritēma, ar procedūru saistītas sāpes
	Nav zināmi	Lokālās anestēzijas sistēmiskā toksicitāte (LAST)

Nevēlamo blakusparādību saraksts bērniem tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības bērniem, kas saistītas ar EXPAREL liposomal, no klīniskajiem pētījumiem un pēcreģistrācijas uzraudzības datiem ir parādītas tālāk esošajā 2. tabulā atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un pēc sastopamības biežuma. Biežums ir definēts kā ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to smaguma samazinājuma secībā.

2. tabula. Zāļu lietošanas izraisīto nevēlamo blakusparādību saraksts bērniem

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Zāļu lietošanas izraisītas nevēlamās blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Anēmija
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži	Paaugstināta jutība
Psihiskie traucējumi	Bieži	Nemiers
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipoestēzija, parestēzija, dedzinoša sajūta, reibonis, disgeizija un sinkope
	Nav zināmi	Miegainība
Acu bojājumi	Bieži	Redzes pasliktināšanās, neskaidra redze
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Hipoakūzija
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži	Tahikardija
	Bieži	Bradikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Hipotensija
	Bieži	Hipertensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības	Bieži	Dispnoja, tahipnoja
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Vemšana, aizcietējumi, slikta dūša
	Bieži	Sāpes vēderā, caureja, mutes hipostēzija, dispepsija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Nieze
	Bieži	Izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Muskuļu raustīšanās
	Bieži	Skeleta-muskuļu sāpes krūškurvī, sāpes ekstremitātēs, muskuļu vājums, muskuļu spazmas
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Sāpes krūškurvī, drudzis
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži	Aizkavēta atveseļošanās pēc anestēzijas, seroma, kritieni
	Nav zināmi	Lokālās anestēzijas sistēmiskā toksicitāte (LAST)

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskais atspoguļojums

Retos gadījumos ir saņemti ziņojumi par EXPAREL liposomal pārdozēšanu, kad zāles lietotas monoterapijā vai kombinācijā ar citu lokālās anestēzijas līdzekli. Pēc paaugstinātas lokālās anestēzijas līdzekļu koncentrācijas asinīs var rasties sistēmiskas toksiskas reakcijas, galvenokārt iesaistot centrālo nervu sistēmu un sirds un asinsvadu sistēmu. Aptuveni 30% no ziņojumiem par pārdozēšanu bija saistīti ar blakusparādībām.

Pārdozēšanas pazīmēs un simptomos var būt iekļauti CNS simptomi (periorāla parestēzija, reibonis, dizartrijs, apjukums, apziņas aptumšošanās, sensorie un redzes traucējumi un visbeidzot krampji) un kardiovaskulāra ietekme (sākot no hipertensijas un tahikardijas līdz miokarda nomākumam, hipotensijai, bradikardijai un asistolijai).

Lokālās anestēzijas līdzekļu pārdozēšanas pārvaldība

Konstatējot pirmās lokālās anestēzijas līdzekļu pārdozēšanas pazīmes, ir jāievada skābeklis.

Konvulsiju, hipoventilācijas vai apnojas pārvaldībā vispirms ir nekavējoties jāpievērš uzmanība atvērtu elpceļu uzturēšanai un atbalstītai vai kontrolētai ventilācijai ar skābekli un ievadīšanas sistēmai, kas ar maskas palīdzību ļauj nodrošināt tūlītēju pozitīvu elpceļu spiedienu. Tūlīt pēc šo ventilācijas pasākumu veikšanas jānovērtē asinsrites pietiekamība, ņemot vērā, ka zāles, ko lieto konvulsiju ārstēšanai, dažreiz nomāc asinsriti, ja tās ievada intravenozi. Ja konvulsijas nepāriet, neraugoties uz atbilstošu elpceļu atbalstu, un, ja asinsrites stāvoklis to atļauj, intravenozi var ievadīt īpaši īsas darbības barbiturātu (piem., tiopentālu vai tiamilālu) vai benzodiazepīnu (piem., diazepāmu) nelielos pieauguma soļos. Asinsrites nomākuma atbalstošai ārstēšanai var būt nepieciešams ievadīt intravenozus šķīdumus un, ja atbilstoši, vazopresoru, ko nosaka klīniskā situācija (piem., efedrīnu, lai pastiprinātu miokarda kontraktīlo spēku).

Ja neārstē nekavējoties, gan konvulsijas, gan sirds un asinsvadu nomākums var izraisīt hipoksiju, acidozi, bradikardiju, sirds ritma traucējumus un sirdsdarbības apstāšanos. Ja rodas sirdsdarbības apstāšanās, jāveic standarta sirds un plaušu reanimācijas pasākumi.

Pēc sākotnējās skābekļa ievadīšanas ar masku, ja rodas grūtības uzturēt atvērtus elpceļus vai ja ir nozīmēts ilgstošs ventilācijas atbalsts (ar palīdzību vai kontroli), var nozīmēt endotraheālu intubāciju, izmantojot zāles.

Lipīdu emulsija ir izmantota, lai ārstētu dažus pārdozēšanas gadījumus pēcreģistrācijas periodā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: anestēzijas līdzekļi, amīdi, ATĶ kods: N01BB01

Darbības mehānisms

Bupivakaīns ir ķīmiski un farmakoloģiski saistīts ar amīdu tipa lokālās anestēzijas līdzekļiem. Tas ir mepivakaīna homologs un ķīmiski saistīts ar lidokaīnu.

Lokālās anestēzijas līdzekļi, iespējams, bloķē nervu impulsu veidošanos un vadīšanu, palielinot nerva elektriskās ierosmes sliksni, palēninot nerva impulsa propagāciju un samazinot darbības potenciāla pieauguma ātrumu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Lokālās anestēzijas līdzekļu sistēmiska uzsūkšanās ietekmē sirds un asinsvadu un centrālo nervu sistēmu. Ja koncentrācija asinīs tiek sasniegta ar parastām terapeitiskām devām un ievadīšanas veidu, sirds elektrovadītspējas, uzbudināmības, refraktaritātes, kontraktilitātes un perifēro asinsvadu pretestības izmaiņas ir minimālas. Tomēr toksiskas lokālās anestēzijas līdzekļu koncentrācijas asinīs nomāc sirds elektrovadītspēju un uzbudināmību, kas var izraisīt atrioventrikulāru blokādi, ventrikulāru aritmiju un sirdsdarbības apstāšanos, kas var būt letāla. Turklāt toksiskas lokālās anestēzijas līdzekļu koncentrācijas asinīs nomāc miokarda kontraktilitāti un izraisa perifēro asinsvadu paplašināšanos, izraisot sirds izsviedes tilpuma samazināšanos un arteriālā asinsspiediena pazemināšanos.

Ar toksicitāti saistītais bupivakaīna līmenis plazmā var atšķirties. Lai gan ir ziņots, ka koncentrācija no 2000 līdz 4000 ng/ml izraisa agrīnus subjektīvus bupivakaīna toksicitātes CNS simptomus, par toksiskuma simptomiem ziņots pat tikai 800 ng/ml līmenī.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskie pētījumi, kas apstiprina efektivitāti

EXPAREL liposomal efektivitāte tika novērtēta četros dubultmaskētos, kontrolētos pētījumos, kuros bija iesaistīti 703 pacienti ar vidēji smagām vai smagām akūtām sāpēm (sāpju intensitāte ≥ 4 , skalā no 0-10). Akūtas sāpes tika novērtētas 24 stundas pēc bunionektomijas, 48 stundas pēc visa pleca artroplastikas/rotatoru manžetes korekcijas un 72 stundas pēc hemoroidektomijas un visa ceļa locītavas artroplastikas. No 703 pacientiem 352 saņēma ārstēšanu ar EXPAREL liposomal, 351 saņēma placebo. Pacientiem bija operācijas veidam atbilstošs dzimums (vīriešu/sieviešu attiecība 329/374), vidējais vecums bija 53,4 gadi (diapazons no 18-88 gadiem [23,2% (n = 163) bija ≥ 65 gadi, bet 6,3% (n = 44) bija ≥ 75 gadi (proti, gados vecāki pacienti)]), ĶMI 27,9 kg/m² (diapazons no 18,7-43,9), rase pārsvarā bija baltā (82,9%). Primārais mērķa kritērijs visiem pivotālajiem pētījumiem bija laukums zem sāpju intensitātes rādītāja līknes (AUC). Glābējzāļu terapija sāpju gadījumā bija pieejama visos pētījumos, un pētījuma veikšanas laikā tā tika pielāgota operācijas veidam un klīniskajai praksei.

3. tabula. Galveno sāpju mērķa kritēriju apkopojums 3. fāzes pētījumos

Pētījums/operācijas veids	EXPAREL liposomal deva (n)/kontrolē (n)	Primārais mērķa kritērijs	Ārstēšanas atšķirība (95% TI)	P vērtība
Galveno sāpju mērķa kritēriju kopsavilkums lokālās analgēzijas pētījumos				
Lauka blokāde/hemoroidektomija	266 mg (94)/placebo (93)	AUC NRS-R ₀₋₇₂	-61 (-90, -31)	< 0,0001
Lauka blokāde/bunionektomija	106 mg (97)/placebo (96)	AUC NRS-R ₀₋₂₄	-22 (-35, -10)	0,0005
Galveno sāpju mērķa kritēriju kopsavilkums reģionālās analgēzijas pētījumos				
Femorālā nerva blokāde/TKA ^a	266 mg (92)/placebo (91)	AUC NRS-R ₀₋₇₂	-96,5 (-144, -49)	< 0,0001
<i>Plexus brachialis</i> nerva blokāde/TSA/RCR	133 mg (69) / Placebo (71)	AUC VAS ₀₋₄₈	-118 (-151, -84)	< 0,0001

^a: līdzvērtības p vērtība; b: TKA pētījums bija kombinēts 2. fāzes (1. daļa) un 3. fāzes (2. daļa) pētījums; šeit atspoguļoti tikai 3. fāzes rezultāti.

AUC: laukums zem līknes; NRS-R: skaitliskā novērtējuma skala miera stāvoklī; TKA: visa ceļa artroplastika; IR: tūlītējas darbības bupivakaīns; VAS: vizuālā analogā skala; TSA: visa pleca artroplastika; RCR: rotatoru manžetes korekcija; (n): pētāmo personu skaits.

4. tabula. Galveno opioīdu mērķa kritēriju apkopojums 3. fāzes pētījumos

Blokādes veids/operācijas veids	EXPAREL liposomal deva/kontrolē	Opioīdu glābējzāļu lietošana	Pētāmās personas, kurām netika uzrādīti opioīdi
Galveno ar opioīdiem saistīto mērķa kritēriju kopsavilkums lokālās analgēzijas pētījumos			
Lauka blokāde/hemoroidektomija	266 mg/placebo	Ģeometriskais LS vidējais rādītājs: 9,9, salīdzinot ar 18,2 MME (45% ģeometriskās LS vidējās attiecības samazinājums 72 stundu laikā; p=0,0006)	Bez opioīdiem 72 stundu laikā: (26/94) EXPAREL liposomal grupā, salīdzinot ar (9/93) placebo grupā (p=0,0007)

Blokādes veids/ operācijas veids	EXPAREL liposomal deva/kontrole	Opioīdu glābējzāļu lietošana	Pētāmās personas, kurām netika uzrādīti opioīdi
Lauka blokāde/ bunionektomija	106 mg/placebo	LS vidējais rādītājs 3,8, salīdzinot ar 4,7 tabletēm (19% samazinājums vidējā Percocet tablešu skaitā (5 mg oksikodona/325 mg paracetamola), kas lietotas 24 stundu laikā; p=0,0077)	Bez opioīdiem 24 stundu laikā: (7/97) EXPAREL liposomal grupā, salīdzinot ar (1/96) placebo grupā (p=0,040)
Galveno ar opioīdiem saistīto mērķa kritēriju kopsavilkums reģionālās analgēzijas pētījumos			
Femorālā nerva blokāde ^a / TKA	266 mg/placebo	Ģeometriskais LS vidējais rādītājs: 93,2, salīdzinot ar 122,1 MME (26% ģeometriskās LS vidējās attiecības samazinājums 72 stundu laikā; p=0,0016)	Nevienā grupā nebija pētāmo personu, kurām netika uzrādīti opioīdi 72 stundu laikā.
<i>Plexus brachialis</i> nerva blokāde/TSA/RCR	133 mg/placebo	LS vidējais rādītājs: 25,0, salīdzinot ar 109,7 MME (77% ģeometriskās LS vidējās attiecības samazinājums 48 stundu laikā; p<0,0001)	Bez opioīdiem 48 stundu laikā: (9/69) EXPAREL liposomal grupā, salīdzinot ar (1/71) placebo grupā (p=0,008)

^a: TKA pētījums bija kombinēts 2. fāzes (1. daļa) un 3. fāzes (2. daļa) pētījums.

TKA: visa ceļa artroplastika; TSA: visa pleca artroplastika; RCR: rotatoru manžetes korekcija; MME = momentu metodes; LS = mazākais kvadrāts.

No 1645 pacientiem, kuri piedalījās EXPAREL liposomal lauka blokādes un perifēro nervu blokādes klīniskajos pētījumos, 469 pacienti bija 65 gadus veci vai vecāki, un 122 pacienti bija 75 gadus veci vai vecāki.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus EXPAREL liposomal vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās pēcoperācijas analgēzijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

EXPAREL drošumu un farmakokinētiku, ja to lieto kā lauka blokādi bērniem no 6 gadu vecuma, pamato dati no pētījuma Nr. 319, kas bija 3. fāzes, atklāts, daudzcentru pētījums, lai novērtētu EXPAREL, ja to lieto infiltrācijas veidā bērniem vecumā no 12 līdz mazāk nekā 17 gadiem, kuriem tiek veikta mugurkaula operācija (1. grupa, n = 61), un bērniem vecumā no 6 līdz mazāk nekā 12 gadiem, kuriem tiek veikta mugurkaula vai sirds operācija (2. grupa, n = 34). 1. grupā pētāmās personas tika iedalītas nejaušināti attiecībā 1:1, lai saņemtu vienreizēju EXPAREL 4 mg/kg devu (maksimālā kopējā deva 266 mg) vai bupivakaīna HCl 2 mg/kg devu (maksimālā kopējā deva 175 mg). 2. grupā visas pētāmās personas saņēma vienreizēju EXPAREL devu 4 mg/kg (maksimālā kopējā deva 266 mg). Pētījuma galvenais mērķis bija novērtēt EXPAREL farmakokinētiku bērniem vecumā no 6 gadiem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

EXPAREL liposomal ir bupivakaīns, kas iekapsulēts multivezikulārā liposomālā zāļu ievadīšanas sistēmā. Pēc ievadīšanas bupivakaīns lēnām atbrīvojas no liposomām ilgākā laika posmā.

Uzsūkšanās

Ievadot EXPAREL liposomal, bupivakaīna sistēmiskais līmenis plazmā ir nosakāms pēc 96 stundām pēc lokālas infiltrācijas un pēc 120 stundām pēc nervu blokādes. Kopumā perifērās nervu blokādes gadījumā bupivakaīna sistēmiskais līmenis plazmā ir novērojams ilgāku laiku, salīdzinot ar lokālo infiltrāciju. Bupivakaīna sistēmiskais līmenis plazmā pēc EXPAREL liposomal ievadīšanas nav savstarpēji saistīts ar lokālo efektivitāti. Bupivakaīna sistēmiskās uzsūkšanās ātrums ir atkarīgs no kopējās ievadīto zāļu devas, ievadīšanas veida un ievadīšanas vietas vaskularitātes.

Reprezentatīvo EXPAREL liposomal devu farmakokinētisko parametru aprakstošie statistikas dati lauka blokādes un perifēro nervu blokādes pieaugušajiem gadījumā ir norādīti 5. tabulā un attiecīgi 6. tabulā.

5. tabula. Bupivakaīna farmakokinētisko parametru kopsavilkums pēc vienreizēju EXPAREL liposomal devu ievadīšanas, izmantojot lauka blokādi pieaugušajiem

Parametri	Ievadīšana operācijas vietā	
	Bunionektomija 106 mg (8 ml)	Hemoroidektomija 266 mg (20 ml)
	(N=26)	(N=25)
C _{max} (ng/ml)	166 (92,7)	867 (353)
T _{max} (h)	2 (0,5-24)	0,5 (0,25-36)
AUC _(0-t) (h•ng/ml)	5864 (2038)	16 867 (7868)
AUC _(inf) (h•ng/ml)	7105 (2283)	18 289 (7569)
t _{1/2} (h)	34 (17)	24 (39)

AUC_{0-t} = laukums zem koncentrācijas plazmā, salīdzinot ar laika līkni no laika 0 līdz pēdējās kvantitatīvi nosakāmās koncentrācijas laikam; AUC_{inf} = laukums zem koncentrācijas plazmā, salīdzinot ar laika līkni no laika 0, kas ekstrapolēts līdz bezgalībai;

C_{max} = maksimālā koncentrācija plazmā; T_{max} = laiks līdz sasniegšanai C_{max}; t_{1/2} = šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods;

6. tabula. Bupivakaīna farmakokinētisko parametru kopsavilkums pēc vienreizēju EXPAREL liposomal devu ievadīšanas, izmantojot perifēro nervu blokādi pieaugušajiem

Parametri	Perifēro nervu blokāde (operācija)			
	Femorālā nerva blokāde (visa ceļa artroplastika)		Plexus brachialis nerva blokāde (visa pleca 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 _{max} (ng/ml)	282 (127)	577 (289)	209,35 (121)	460,93 (188)
T _{max} (h)	72	72	48	49
AUC _(0-t) (h•ng/ml)	11 878 (7 870)	22 099 (11 137)	11426,28 (7855)	28669,07 (13205)
AUC _(inf) (h•ng/ml)	18 452 (12 092)	34 491 (5 297)	12654,57 (8031)	28774,03 (13275)
t _{1/2} (h)	29,0 (24)	18,2 (6)	11 (4)	15 (6)

AUC_{0-t} = laukums zem koncentrācijas plazmā, salīdzinot ar laika līkni no laika 0 līdz pēdējās kvantitatīvi nosakāmās koncentrācijas laikam; AUC_{inf} = laukums zem koncentrācijas plazmā, salīdzinot ar laika līkni no laika 0, kas ekstrapolēts līdz bezgalībai; C_{max} = maksimālā koncentrācija plazmā; T_{max} = laiks līdz sasniegšanai C_{max}; t_{1/2} = šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods.

Izklīde

Izmantojot EXPAREL liposomal, bupivakaīns tiek atbrīvots no liposomu matricas ar kompleksu mehānismu, kas ietver lipīdu barjeriemembrānu pārkārtošanos un sekojošu zāļu difūziju ilgākā laika posmā. Pēc bupivakaīna izdalīšanās no EXPAREL liposomal un sistēmiskās uzsūkšanās sagaidāms, ka bupivakaīna izklīde būs tāda pati kā jebkurai bupivakaīna hidrohlorīda HCl zāļu formai.

Bupivakaīns zināmā mērā tiek izkliedēts visos ķermeņa audos, un augsta koncentrācija ir atrodama orgānos ar augstu perfūzijas līmeni, piemēram, aknās, plaušās, sirdī un smadzenēs. Difūzijas ātrumu un pakāpi regulē saistīšanās ar plazmas proteīniem, jonizācijas pakāpe un lipīdu šķīdības pakāpe. Bupivakaīnam ir augsta saistīšanās spēja ar proteīniem (95%) pārsvarā ar $\alpha 1$ skābes glikoproteīnu un arī ar albumīnu augstākās koncentrācijās. Bupivakaīna saistīšanās ar plazmas proteīniem ir atkarīga no koncentrācijas. Literatūrā ziņots, ka pēc i.v. ievadīšanas bupivakaīna ekstrakcijas attiecība aknās ir 0,37. Ziņotais bupivakaīna izkļiedes tilpums līdzsvara stāvoklī ir 73 l.

Metabolisms

Amīdu tipa lokālās anestēzijas līdzekļi, piemēram, bupivakaīns, galvenokārt, tiek metabolizēti aknās, konjugējot tos ar glikuronskābi. Bupivakaīns tiek plaši metabolizēts, par ko liecina minimālais sākotnējo zāļu daudzums urīnā. Pipekolilksilidīns (PPX) ir bupivakaīna galvenais metabolīts; aptuveni 5% bupivakaīna tiek pārveidoti par PPX. Tika pierādīts, ka galvenais aknu enzīms, kas nosaka PPX veidošanos, ir CYP3A4, izmantojot aknu mikrosomas, lai gan nenozīmīga loma var būt arī CYP2C19 un CYP2D6. Aromātiskā gredzena hidroksilācija ir arī galvenais metabolisma ceļš, kā rezultātā rodas nelieli metabolīti. Tiek pieņemts, ka liposomu lipīdu komponentiem ir līdzīgs metabolisma ceļš kā dabiski sastopamajiem lipīdiem.

Eliminācija

Nieres ir galvenais ekskrecijas orgāns lielākajai daļai lokālās anestēzijas līdzekļu un to metabolītiem. Tikai 6% bupivakaīna izdalās nemainītā veidā ar urīnu. Dažādus lokālās anestēzijas līdzekļu farmakokinētiskos parametrus var nozīmīgi mainīt nieru slimības esamība, faktori, kas ietekmē urīna pH, un nieru asins plūsma. Pamatojoties uz šīm zināšanām, ārstiem ir jāievēro piesardzība, pacientiem ar nieru slimībām ievadot lokālās anestēzijas līdzekļus, tostarp EXPAREL liposomal. No populācijas farmakokinētikas modeļiem, kas pamatoti uz EXPAREL liposomal klīniskajiem pētījumiem, šķietamais klīrenss ir robežās no 22,9 l/h brūču infiltrācijas pētījumos līdz 10,6 l/h reģionālajā analgēzijā, un apvērstās kinētikas dēļ (kad uzsūkšanās ir lēnāka nekā eliminācija) tas atspoguļo uzsūkšanās ātrumu.

Īpašas populācijas

Pediātriskā populācija

Bupivakaīna farmakokinētiskais profils pēc EXPAREL vienreizēju devu ievadīšanas, izmantojot lauka blokādei, bija līdzīgs bērniem un pieaugušiem pacientiem atbilstošajās ķirurģiskajās procedūrās. Bupivakaīna farmakokinētisko parametru kopsavilkums, kad EXPAREL tika lietots kā lauka blokāde mugurkaula vai kardiotorakālās procedūrās bērniem vecumā no 6 gadiem, ir norādīts 7. tabulā.

7. tabula. Bupivakaīna farmakokinētikas parametru kopsavilkums, ievadot EXPAREL un bupivakaīna HCl

Pētījuma Nr.	Populācija	Pētījuma zāles (deva)	Globālais C _{max} (ng/ml)	Globālais T _{max} (h)	AUC _(0-t) (ng*h/ml)	AUC _(0-inf) (ng*h/ml)
			Vidējā vērtība (SN)	Mediāna (min., maks.)	Vidējā vērtība (SN)	Vidējā vērtība (SN)
Mugurkaula procedūras						
319	1. grupa: 12 līdz <17 gadi (N = 16)	EXPAREL 4 mg/kg	357 (121)	1,1 (0,3; 26,1)	9 043 (3 763)	14 246 (9 119)
	1. grupa: 12 līdz <17 gadi (N = 15)	Bupivakaīns 2 mg/kg	564 (321)	0,9 (0,3; 2,5)	5 233 (2 538)	5 709 (3 282)
	2. grupa: 6 līdz <12 gadi (N = 2)	EXPAREL 4 mg/kg	320 (165)	7,4 (2,4; 12,3)	10 250 (5 957)	11 570 (7 307)
Kardiorakālās procedūras						
319	2. grupa: 6 līdz <12 gadi (N = 21)	EXPAREL 4 mg/kg	447 (243)	22,7 (0,2; 54,5)	16 776 (7 936)	26 164 (28 038)

Gados vecāki pacienti

Populācijas farmakokinētikas modeļos, kuru pamatā ir nervu blokādes un brūču infiltrācijas klīniskie pētījumi, klirensa samazināšanās par 29% tika novērota gados vecākiem pacientiem, kas netika uzskatīts par klīniski nozīmīgu.

Aknu darbības traucējumi

Aknu slimības esamība var nozīmīgi mainīt dažādus lokālās anestēzijas līdzekļu farmakokinētiskos parametrus. Pētījumā par EXPAREL liposomal ievadīšanu pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu aknu slimību tika konstatēts, ka šiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Tomēr, pamatojoties uz zināmo informāciju par amīdu tipa lokālās anestēzijas līdzekļiem, piem., bupivakaīnu, ārstiem jāapsver, ka pacienti ar aknu slimībām, īpaši tie, kuriem ir smaga aknu slimība, var būt jutīgāki pret amīdu tipa lokālās anestēzijas līdzekļu iespējamo toksicitāti.

Nieru darbības traucējumi

Populācijas FK analīze, pamatojoties uz EXPAREL liposomal klīnisko pētījumu datiem par nervu blokādi, neuzrādīja nekādu vieglu vai vidēji smagu nieru darbības traucējumu ietekmi. EXPAREL liposomal netika pētīts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem.

Populācijas farmakokinētika

Pamatojoties uz populācijas FK perifēro nervu blokādes analīzi, vecumam, dzimumam, ķermeņa masai un rasei nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz EXPAREL liposomal farmakokinētiku.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Nav veikti ilgtermiņa pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu bupivakaīna kancerogēno potenciālu. Bupivakaīna mutagēnais potenciāls nav noteikts.

Bupivakaīns šķērso placentu. Bupivakaīns, lietojot subkutāni grūsnām žurkām un trušiem klīniski nozīmīgās devās, izraisīja attīstības toksicitāti. Tika novērota embrija-augļa nāves gadījumu skaita palielināšanās trušiem un samazināta pēcnācēju izdzīvošana žurkām. Bupivakaīna ietekme uz fertilitāti nav noteikta.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Dierukoilfosfatidilholīns (DEFH)

Dipalmitoilfosfatidilglicerīns (DPFG)
Holesterīns parenterālai lietošanai
Trikaprilīns
Nātrija hlorīds
Fosforskābe
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

EXPAREL liposomal nedrīkst atšķaidīt ar ūdeni vai citiem hipotoniskiem līdzekļiem, jo tas var izraisīt liposomālo daļiņu sairšanu.

Lokāli lietojamie antiseptiskie līdzekļi, piemēram, povidons-jods, uzrādīja spēcīgu mijiedarbību ar EXPAREL liposomal, kad šķīdumi tika sajaukti kopā. Tas ir saistīts ar antiseptisko līdzekļu, kas mijiedarbojas ar lipīdiem, virsmaktīvo raksturu. Taču, ja pirms lokālas EXPAREL liposomal ievadīšanas lokāli lietojamie antiseptiskie līdzekļus uzklāj uz ādas virsmas un ļauj tiem nožūt, mijiedarbība parastajā klīniskajā praksē nav gaidāma.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni: 2 gadi.

Pēc pirmās atvēršanas

EXPAREL liposomal ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pēc izvilkšanas no flakoniem un pārvešanas polipropilēna šļircēs ir pierādīta 48 stundas, uzglabājot ledusskapī (no 2°C līdz 8°C), vai 6 stundas, uzglabājot istabas temperatūrā (līdz 25°C). No mikrobioloģiskā viedokļa šīs zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un šie apstākļi nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2°C līdz 8°C temperatūrā, ja vien atvēršana nav veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Pēc atšķaidīšanas

EXPAREL liposomal ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā maisījumā ar citām bupivakaīna zāļu formām, ir pierādīta 24 stundas, uzglabājot istabas temperatūrā (līdz 25°C). Lietojot maisījumā ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai Ringera laktāta šķīdumu, ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 4 stundas, uzglabājot ledusskapī (no 2°C līdz 8°C) un istabas temperatūrā (līdz 25°C). No mikrobioloģiskā viedokļa šīs zāles ir jāizlieto nekavējoties, ja vien atšķaidīšanas metode nenovērš mikrobioloģiskā piesārņojuma risku. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Neatvērti flakoni: uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Neatvērtus flakonus drīkst arī uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) līdz 30 dienām. Flakonus nedrīkst atkārtoti atdzesēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

10 ml vai 20 ml, vienreizējas lietošanas I klases stikla flakoni ar pelēku etilēntetrafluoretilēna pārklājuma butilkaučuka gumijas aizbāzni un ar noplēšamu alumīnija/polipropilēna noslēgu.

Pieejams 4 vai 10 flakonu iepakojumos.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rikošanos

EXPAREL liposomal flakoni ir paredzēti tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms ievadīšanas EXPAREL liposomal flakoni ir vizuāli jāpārbauda. Tieši pirms zāļu izvilšanas flakoni ir uzmanīgi jāapvērš vairākas reizes, lai atkārtoti suspendētu daļiņas dispersijā.

EXPAREL liposomal jāievada ar 25. izmēra vai lielāku adatu, lai nodrošinātu liposomālā bupivakaīna daļiņu strukturālo integritāti.

EXPAREL liposomal dispersiju var ievadīt lietošanai uzreiz vai atšķaidīt līdz 0,89 mg/ml koncentrācijai (tas ir, 1:14 atšķaidījumā pēc tilpuma) ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai Ringera laktāta šķīdumu.

Infiltrācijas tilpuma mediānas vērtība mugurkaula procedūrām, ko veica pētījumā 319 (31 cm x 2 puses x 3 slāņi / 1,5 ml infiltrāta uz katru 1 cm), bija 124 ml. Infiltrācijas tilpuma mediānas vērtība sirds procedūrām, ko veica pētījumā 319 (13 cm x 2 puses x 3 slāņi / 1,5 ml infiltrāta uz katru 1 cm), bija 52 ml.

Bupivakaīna hidrohlorīdu (tūlītējas darbības zāļu formas) var ievadīt vienlaicīgi vienā šļircē, ja bupivakaīna HCl šķīduma miligramu devas attiecība pret EXPAREL liposomal nepārsniedz 1:2. Kopējais bupivakaīna HCl un EXPAREL liposomal daudzums, kas tiek vienlaicīgi ievadīts, nedrīkst pārsniegt devu, kas atbilst 400 mg bupivakaīna HCl pieaugušajiem. Bupivakaīna daudzums, ko satur EXPAREL liposomal, tiek izteikts kā bupivakaīna brīvā bāze, tādēļ, aprēķinot kopējo bupivakaīna devu vienlaicīgai ievadīšanai, EXPAREL liposomal bupivakaīna daudzums jāpārreķina uz atbilstošo bupivakaīna HCl daudzumu, reizinot EXPAREL liposomal devu ar koeficientu 1,128.

Sagatavojot EXPAREL liposomal maisījumu ar bupivakaīnu vai fizioloģisko šķīdumu, vai ar abiem, secība, kādā tiek apvienoti komponenti, nav svarīga.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2020. gada 16. novembris.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;

- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml ilgstošas darbības dispersija injekcijām
bupivacainum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs 10 ml ilgstošas darbības dispersijas injekcijām flakons satur 133 mg bupivakaīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: dipalmitoilfosfatidilglicerīnu (DPFG), dierukoilfosfatidilholīnu (DEFH), holesterīnu parenterālai lietošanai, trikaprilīnu, nātrija hlorīdu, fosforskābi un ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošas darbības dispersija injekcijām

4 x 10 ml flakoni

10 x 10 ml flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Flakons vienreizējai lietošanai

Infiltrācijai/perineirālai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Izlasiet lietošanas instrukciju par uzglabāšanas laiku pēc pirmās atvēršanas un papildu informāciju par uzglabāšanu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml ilgstošas darbības dispersija injekcijām
bupivacainum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs 20 ml ilgstošas darbības dispersijas injekcijām flakons satur 266 mg bupivakaīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: dipalmitoilfosfatidilglicerīnu (DPFG), dierukoilfosfatidilholīnu (DEFH), holesterīnu
parenterālai lietošanai, trikaprilīnu, nātrija hlorīdu, fosforskābi un ūdeni injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošas darbības dispersija injekcijām

4 x 20 ml flakoni

10 x 20 ml flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Flakons vienreizējai lietošanai

Infiltrācijai/perineirālai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Izlasiet lietošanas instrukciju par uzglabāšanas laiku pēc pirmās atvēršanas un papildu informāciju par uzglabāšanu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA MARĶĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml ilgstošas darbības dispersija injekcijām
bupivacainum
infiltrācijai/perineirālai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

133 mg/10 ml

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA MARĶĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml ilgstošas darbības dispersija injekcijām
bupivacainum
infiltrācijai/perineirālai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

266 mg/20 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml ilgstošas darbības dispersija injekcijām EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml ilgstošas darbības dispersija injekcijām bupivacainum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.

- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir EXPAREL liposomal un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina, pirms Jums lietos EXPAREL liposomal
3. Kā Jums lietos EXPAREL liposomal
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt EXPAREL liposomal
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir EXPAREL liposomal un kādam nolūkam to lieto

EXPAREL liposomal ir lokālās anestēzijas līdzeklis, kas satur aktīvo sastāvdaļu bupivakaīnu.

EXPAREL liposomal tiek lietots pieaugušiem pacientiem, lai mazinātu sāpes noteiktā ķermeņa daļā pēc operācijām (piemēram, ceļa vai pleca locītavas operācijās).

EXPAREL liposomal tiek arī lietots pieaugušajiem un bērniem no 6 gadu vecuma, lai samazinātu sāpes mazās līdz vidēja izmēra ķirurģiskās brūcēs pēc operācijām.

2. Kas Jums jāzina, pirms Jums lietos EXPAREL liposomal

Jums **NEDRĪKST** ievadīt šīs zāles:

- ja Jums ir alerģija pret bupivakaīnu (vai citiem līdzīgiem lokālās anestēzijas līdzekļiem) vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs esat grūtniece un nepieciešama lokālās anestēzijas līdzekļa injicēšana maksts augšdaļā dzemdes kaklā. Bupivakaīns var nopietni kaitēt vēl nedzimušajam bērnam, ja to lieto šim nolūkam;
- asinsvadā vai locītavās.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

EXPAREL liposomal nedrīkst izmantot lielās vēdera dobuma, asinsvadu un krūšu kurvja operācijās.

Pirms EXPAREL liposomal ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu:

- ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi;
- ja Jums ir aknu vai nieru darbības traucējumi.

EXPAREL liposomal lietošana var izraisīt īslaicīgu sajūtu vai kustību zudumu. Jūs varat pamanīt atšķirības spējā sajūst lietas vai normāli kustēties līdz 5 dienām pēc zāļu ievadīšanas.

Lietojot citus lokālās anestēzijas līdzekļus, dažreiz ir ziņots par šādiem stāvokļiem.

- Alerģiskas reakcijas

Pēc lokālās anestēzijas līdzekļa ievadīšanas retos gadījumos var rasties alerģiskas reakcijas. Alerģisku reakciju pazīmes, kurām jāpievērš uzmanība, ir šādas: nātrene vai izsitumi uz ādas, pietūkums ap acīm, seju, lūpām, muti vai rīkli, elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana, reibonis vai samaņas zudums, vai drudzis. **Nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības**, ja pēc EXPAREL liposomal ievadīšanas pamanāt kādu no šiem simptomiem, jo retos gadījumos šīs reakcijas var kļūt dzīvībai bīstamas (skatīt arī šīs lietošanas instrukcijas 4. punktu).

- Neiroloģiski traucējumi

Dažreiz var rasties arī centrālās nervu sistēmas toksicitāte. Agrīnās pazīmes var ietvert: nemieru, trauksmi, runas grūtības, ģīboni, sliktu dūšu vai vemšanu, mutes un lūpu nejutīgumu un tirpšanu, metālisku garšu, troksni ausīs (proti, zvanīšanu ausīs), reiboni, neskaidru redzi, trīci vai raustīšanos, depresiju, miegainību. **Nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības**, ja pēc EXPAREL liposomal ievadīšanas pamanāt kādu no šiem simptomiem. Smagākas blakusparādības, ko izraisa pārāk lielas bupivakaīna devas lietošana, ir krampju lēkmes (konvulsijas), samaņas zudums un sirdslēkme (skatīt arī šīs lietošanas instrukcijas 4. punktu).

- Sirds un asinsvadu sistēmas traucējumi

Dažkārt pēc lokālās anestēzijas līdzekļu lietošanas var rasties arī sirds un asinsvadu sistēmas traucējumi. Pazīmes, kurām jāpievērš uzmanība, ir šādas: patoloģisku/neregulāru sirdsdarbība, zems asinsspiediens, ģībšana, reibonis vai pirmsģīboņa sajūta nogurums (spēku izsīkums), elpas trūkums vai sāpes krūtīs. Dažreiz var rasties arī sirdslēkme. **Nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības**, ja pēc EXPAREL liposomal ievadīšanas pamanāt kādu no šiem simptomiem (skatīt arī šīs lietošanas instrukcijas 4. punktu).

- Methemoglobinēmija

Methemoglobinēmija ir asins traucējumi, kas ietekmē sarkanās asins šūnas. Šis stāvoklis var rasties uzreiz vai dažas stundas pēc lokālās anestēzijas līdzekļu lietošanas. Pazīmes un simptomi, kuriem jāpievērš uzmanība, ir šādi: bāla vai pelēka/zilgana āda, elpas trūkums, ģībonis vai reibonis, apjukums, sirdsklauves vai sāpes krūtīs. **Nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības**, ja pēc EXPAREL liposomal ievadīšanas pamanāt kādu no šiem simptomiem. Dažreiz methemoglobinēmija var izraisīt smagākus simptomus, piemēram, neregulāru sirdsdarbību, krampjus, komu un pat nāvi (skatīt arī šīs lietošanas instrukcijas 4. punktu).

- Hondrolīze

Hondrolīze (skrimšļaudu noārdīšanās kaulu locītavās) ir konstatēta pacientiem, kuri saņem lokālās anestēzijas līdzekļu intraartikulāru infūziju. Exparel liposomal nedrīkst lietot intraartikulārai infūzijai.

Bērni un pusaudži

EXPAREL liposomal nav piemērots lietošanai bērniem līdz 6 gadu vecumam, lai mazinātu sāpes mazās līdz vidēja izmēra ķirurģiskās brūcēs pēc operācijām. Šīs zāles šajā vecuma grupā nav pētītas.

EXPAREL liposomal nav piemērots lietošanai bērniem un pusaudžiem, kuri jaunāki par 18 gadiem, lai mazinātu sāpes noteiktā ķermeņa daļā pēc operācijas (piemēram, ceļa vai pleca locītavas operācijas). Šīs zāles šajā vecuma grupā nav pētītas.

Citas zāles un EXPAREL liposomal

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis.

Dažu zāļu vienlaicīga lietošana var būt kaitīga. Īpaši pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no tālāk norādītajām zālēm.

- Nitrāti/nitrīti - nitroglicerīns, nitroprusīds, slāpekļa oksīds, slāpekļa dioksīds.
- Lokālās anestēzijas līdzekļi - benzokaīns, lidokaīns, bupivakaīns, mepivakaīns, tetrakaīns, prilokaīns, prokaīns, artikaīns, ropivakaīns.
- Antiaritmiskie līdzekļi - zāles, kuras izmanto nevienmērīgas sirdsdarbības (aritmijas) ārstēšanai, piemēram, lidokaīns un meksiletīns.
- Pretvēža zāles - ciklofosfamīds, flutamīds, rasburikāze, izofamīds, hidroksiurīnviela.
- Antibiotikas - dapsons, sulfonamīdi, nitrofurantoīns, paraaminosalicilskābe.
- Pretmalārijas līdzekļi - hlorohīns, primahīns, hinīns.
- Pretkrampju līdzekļi - fenitoīns, nātrija valproāts, fenobarbitāls.
- Citas zāles - acetaminofēns (paracetamols), metoklopramīds (kuņģa darbības traucējumiem un pret sliktu dūšu), sulfasalazīns (iekaisuma gadījumos), povidona jods (lokāli lietojams antiseptisks līdzeklis).

Ja Jums rodas šaubas par kādām no šīm zālēm, jautājiet ārstam.

Grūtniecība un barošana ar krūti

EXPAREL liposomal NAV ieteicams lietot grūtniecēm un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto kontracepcijas līdzekļus. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

EXPAREL liposomal ļoti mazā daudzumā nokļūst cilvēka pienā un var izraisīt smagas nevēlamās blakusparādības Jūsu bērnam. Pirms barot bērnu ar krūti konsultējieties ar ārstu. Ārsts izlems, vai Jums jāpārtrauc barot bērnu ar krūti, vai arī šīs zāles Jums nevajadzētu dot.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

EXPAREL liposomal var ietekmēt Jūsu spēju sajust lietas vai normāli kustēties līdz 5 dienām pēc zāļu ievadīšanas. Jums nevajadzētu vadīt transportlīdzekļus un apkalpot instrumentus vai mehānismus, ja rodas kāda no šīm blakusparādībām.

EXPAREL liposomal satur nātriju

Šīs zāles satur 21 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā 10 ml flakonā un 42 mg katrā 20 ml flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 1,1% un attiecīgi 2,1% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā Jums lietos EXPAREL liposomal

EXPAREL liposomal Jums ievadīs ārsts operācijas laikā.

Ieteicamo devu, kas Jums tiks ievadīta, izlems ārsts. Šī deva būs atkarīga no nepieciešamā sāpju mazināšanas veida un ķermeņa daļas, kurā zāles tiks injicētas. Šī deva būs atkarīga arī no operācijas vietas lieluma un Jūsu fiziskā stāvokļa.

EXPAREL liposomal Jums ievadīs injekcijas veidā. Ārsts injicēs EXPAREL liposomal vienā no šīm vietām:

- operācijas vieta;
- tuvu nerviem, kas apgādā ķermeņa zonu, kurai veikta operācija.

Ja Jums lietots EXPAREL liposomal vairāk nekā noteikts

EXPAREL liposomal ir paredzēts lietošanai apmācītiem ārstiem, kuri pārbaudīs Jūsu asinsspiedienu, sirdsdarbības ātrumu, elpošanas ātrumu, apziņas stāvokli un uzraudzīs visas pazīmes, kas norāda, ka pēc EXPAREL liposomal ievadīšanas esat saņēmis pārāk daudz bupivakaīna.

Nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības, ja pēc EXPAREL liposomal ievadīšanas pamanāt kādu no tālāk norādītajām blakusparādībām (skatīt arī šīs lietošanas instrukcijas 4. punktu). Šīs ir pazīmes, kas liecina, ka esat saņēmis pārāk daudz bupivakaīna:

- krampju lēkmes (konvulsijas);
- samaņas zudums;
- nemiera vai trauksmes sajūta;
- grūtības runāt;
- reibonis vai pirmsģīboņa sajūta
- slikta dūša vai vemšana;
- nejutīgums un mutes un lūpu tirpšana;
- redzes, dzirdes vai garšas izmaiņas;
- trīce vai raustīšanās;
- miegainība, apjukums vai modrības zudums;
- paaugstināts vai pazemināts asinsspiediens;
- paātrināta vai palēnināta sirdsdarbība.

Ja esat izlaidis EXPAREL liposomal devu

Maz ticams, ka Jūs izlaidīsiet devu. EXPAREL liposomal Jums ievadīs ārsts tikai vienreiz (operācijas laikā).

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības, ja rodas kāda no šīm smagajām blakusparādībām, par kurām ziņots, lietojot citus lokālās anestēzijas līdzekļus (skatīt 2. punktu):

- patoloģiska/neregulāra sirdsdarbība, zems asinsspiediens, samaņas zudums, reibonis vai pirmsģīboņa sajūta, nogurums, elpas trūkums, sāpes krūtīs vai sirdsdarbības apstāšanās (sirds un asinsvadu sistēmas reakciju simptomi);
- nemiers, trauksme, runas grūtības, pirmsģīboņa sajūta, slikta dūša vai vemšana, mutes un lūpu nejutīgums un tirpšana, metāliska garša, troksnis ausīs (proti, zvanīšana ausīs), reibonis, neskaidra redze, trīce vai raustīšanās, depresija, miegainība, krampju lēkmes (centrālās nervu sistēmas reakciju simptomi);
- nātrene vai izsitumi uz ādas, pietūkums ap acīm, seju, lūpām, muti vai rīkli, elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana, ātra sirdsdarbība, slikta dūša, vemšana, reibonis vai samaņas zudums vai drudzis (alerģisku reakciju simptomi);
- bāla vai pelēka/zilgana āda, elpas trūkums, pirmsģīboņa sajūta vai samaņas zudums, apjukums, sirdsklauves, sāpes krūtīs, neregulāra sirdsdarbība, krampji vai koma (methemoglobīnēmijas simptomi).

Citas blakusparādības var ietvert:

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- garšas sajūtas izmaiņas;
- aizcietējums;
- slikta dūša vai vemšana;
- mutes nejutība.

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- karstuma sajūta;
- vispārēja zilumu veidošanās vai kritieni;
- patoloģiski asins analīžu rezultāti;
- sāpes locītavās;
- samazināts kustīgums vai neapzinātas/nekontrolētas ķermeņa kustības;
- muskuļu traumas, sāpes, spazmas, raustīšanās vai vājums;
- dedzinoša sajūta;
- galvassāpes;
- jutības zudums;
- niezoša āda vai ādas kairinājums.

Reti (var ietekmēt līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- diskomforta sajūta vēderā; vēdera uzpūšanās vai gremošanas traucējumi;
- caureja;
- sausa mute, apgrūtināta vai sāpīga rīšana;
- nieze mutes iekšpusē;
- pārmērīgs siekalu daudzums mutē;
- drebuļi;
- sāpes (vēderā, brūces vietā, muskuļos, cirkšņos, rokās vai kājās);
- potīšu, pēdu, kāju vai locītavu pietūkums;
- stīvums locītavās;
- patoloģiska EKG;
- svaigas asinis, kas nāk no tūpļa, parasti ar izkārnījumiem;
- noguruma sajūta;
- daļēja paralīze;
- apgrūtināta elpošana;
- ādas apsārtums vai ap brūces vietu;
- komplikācijas (piem., apsārtums, pietūkums, sāpes) ap brūces vietu;
- pārmērīga svīšana;
- nagu krāsas izmaiņas.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- nespēja urinēt (proti, pilnībā vai daļēji iztukšot urīnpūsli);
- nav Exparel liposomal iedarbības.

Dažas no iepriekš minētajām blakusparādībām biežāk var novērot bērniem un pusaudžiem no 6 gadu vecuma.

Papildu blakusparādības, kas novērotas bērniem un pusaudžiem no 6 gadu vecuma

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- anēmija.

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- tirpšanas sajūta („durstīšana”);
- dzirdes zudums;
- ātra elpošana;
- aizkavēta atveseļošanās pēc anestēzijas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt EXPAREL liposomal

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona marķējuma. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C). Nesasaldēt.

EXPAREL liposomal drīkst arī uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) līdz 30 dienām neatvērtos, noslēgtos flakonos. Flakonus nedrīkst atkārtoti atdzēsēt.

Pēc pirmās atvēršanas

EXPAREL liposomal ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pēc izvilšanas no flakoniem un pārnesšanas polipropilēna šļircēs ir pierādīta 48 stundas, uzglabājot ledusskapī (no 2°C līdz 8°C), vai 6 stundas, uzglabājot istabas temperatūrā (līdz 25°C). No mikrobioloģiskā viedokļa šīs zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un šie apstākļi nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2°C līdz 8°C temperatūrā, ja vien atvēršana nav veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Pēc atšķaidīšanas

EXPAREL liposomal ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā maisījumā ar citām bupivakaīna zāļu formām ir pierādīta 24 stundas, uzglabājot istabas temperatūrā (līdz 25°C). Lietojot maisījumā ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai Ringera laktāta šķīdumu, ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 4 stundas, uzglabājot ledusskapī (no 2°C līdz 8°C) un istabas temperatūrā (līdz 25°C). No mikrobioloģiskā viedokļa šīs zāles ir jāizlieto nekavējoties, ja vien atšķaidīšanas metode nenovērs mikrobioloģiskā piesārņojuma risku. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko EXPAREL liposomal satur

Aktīvā viela ir bupivakaīns. Katrs ml satur liposomālu 13,3 mg bupivakaīnu ilgstošās darbības dispersijas injekcijām veidā.

Katrs 10 ml ilgstošās darbības dispersijas injekcijām flakons satur 133 mg bupivakaīna brīvas bāzes.

Katrs 20 ml ilgstošās darbības dispersijas injekcijām flakons satur 266 mg bupivakaīna brīvas bāzes.

Citas sastāvdaļas ir dierukoilfosfatidilholīns (DEFH), dipalmitoilfosfatidilglicerīns (DPFG), holesterīns parenterālai lietošanai, trikaprilīns, nātrija hlorīds, fosforskābe un ūdens injekcijām.

EXPAREL liposomal ārējais izskats un iepakojums

EXPAREL liposomal ir balta līdz gandrīz balta ilgstošās darbības dispersija injekcijām.

Tā ir pieejama 10 ml vai 20 ml vienreizējas lietošanas stikla flakonos ar pelēku etilēntetrafluoretilēna pārklājuma butilkaučuka gumijas aizbāzni un ar noplēšamu alumīnija/polipropilēna noslēgu.

Katrs iepakojums satur 4 vai 10 flakonus.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Svarīgi! Pirms lietošanas izlasiet zāļu aprakstu.

Katrs EXPAREL liposomal flakons paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Neatvērti EXPAREL liposomal flakoni jāatdzesē 2°C līdz 8°C temperatūrā. EXPAREL liposomal nedrīkst sasaldēt.

Noslēgtus, neatvērtus EXPAREL liposomal flakonus drīkst uzglabāt arī istabas temperatūrā (līdz 25°C) līdz 30 dienām. Flakonus nedrīkst atkārtoti atdzesēt.

Pēc pirmās atvēršanas

EXPAREL liposomal ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pēc izvilkšanas no flakoniem un pārnesanas polipropilēna šļircēs ir pierādīta 48 stundas, uzglabājot ledusskapī (no 2°C līdz 8°C), vai 6 stundas, uzglabājot istabas temperatūrā (līdz 25°C). No mikrobioloģiskā viedokļa šīs zāles ir jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un šie apstākļi nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2°C līdz 8°C temperatūrā, ja vien atvēršana nav veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Pēc atšķaidīšanas

EXPAREL liposomal pierādīta ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā maisījumā ar citām bupivakaīna zāļu formām ir pierādīta 24 stundas, uzglabājot istabas temperatūrā (līdz 25°C). Lietojot maisījumā ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai Ringera laktāta šķīdumu, ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 4 stundas, uzglabājot ledusskapī (no 2°C līdz 8°C) un istabas temperatūrā (līdz 25°C). No mikrobioloģiskā viedokļa šīs zāles ir jāizlieto nekavējoties, ja vien atšķaidīšanas metode nenovērš mikrobioloģiskā piesārņojuma risku. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.

Pirms ievadīšanas EXPAREL liposomal flakoni ir vizuāli jāpārbauda. Tieši pirms zāļu izvilkšanas no flakona flakoni ir uzmanīgi jāapvērš, lai atkārtoti suspendētu daļiņas dispersijā. Ja flakona saturs ir nogulsņējies, flakons ir jāapvērš vairākas reizes.

EXPAREL liposomal ir paredzēts tikai vienas devas ievadīšanai. Maksimālā deva nedrīkst pārsniegt 266 mg (20 ml). Ieteicamā lokālās infiltrācijas deva ir atkarīga no operācijas vietas lieluma, tilpuma, kas nepieciešams, lai aptvertu zonu, un individuāliem pacienta faktoriem, kas var ietekmēt amīdu tipa lokālās anestēzijas līdzekļu drošumu (skatīt zāļu apraksta 4.2. apakšpunktu).

EXPAREL liposomal var ievadīt lietošanai uzreiz vai atšķaidīt līdz 0,89 mg/ml koncentrācijai (tas ir, 1:14 atšķaidījums pēc tilpuma) ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai Ringera laktāta šķīdumu. EXPAREL liposomal nedrīkst sajaukt ar citām zālēm vai atšķaidīt ar ūdeni vai citiem hipotoniskiem līdzekļiem, jo tas var izraisīt liposomālo daļiņu sairšanu.

EXPAREL liposomal ir liposomāls preparāts un to nedrīkst lietot pārmaiņus ar citām bupivakaīnu saturošām zālēm. Bupivakaīna hidrohlorīdu (tūlītējas darbības zāļu forma) un EXPAREL liposomal var ievadīt vienlaicīgi vienā šļircē, ja bupivakaīna šķīduma miligramu devas attiecība pret EXPAREL liposomal nepārsniedz 1:2. Kopējais bupivakaīna HCl un EXPAREL liposomal daudzums, kas tiek ievadīts vienlaicīgi, nedrīkst pārsniegt devu, kas atbilst 400 mg bupivakaīna HCl pieaugušajiem. Bupivakaīna daudzums, ko satur EXPAREL liposomal, tiek izteikts kā bupivakaīna brīvā bāze, tādēļ, aprēķinot kopējo bupivakaīna devu vienlaicīgai ievadīšanai, EXPAREL liposomal bupivakaīna daudzums jāpārrēķina uz atbilstošo bupivakaīna HCl daudzumu, reizinot EXPAREL liposomal devu ar koeficientu 1,128.

Vienlaicīgi lietojot EXPAREL liposomal un bupivakaīna HCl, ieteicams ievērot piesardzību, it īpaši, ja to ievada zonās ar pastiprinātu vaskularizāciju, kur paredzama lielāka sistēmiskā uzsūkšanās (skatīt zāļu apraksta 4.4. apakšpunktu).

EXPAREL liposomal ievadīšanu var veikt pēc lidokaīna ievadīšanas pēc 20 vai vairāk minūtēm.

Uzklājot lokāli lietojamu antiseptisku līdzekli, piemēram, povidona jodu, pirms EXPAREL liposomal ievadīšanas vietai jāļauj nožūt. EXPAREL liposomal nedrīkst nokļūt saskarē ar antiseptiskiem līdzekļiem, piem., povidona joda šķīdumu.

EXPAREL liposomal jāinjicē lēni (galvenokārt 1 līdz 2 ml vienā injekcijā), izmantojot 25. izmēra vai lielāku adatu. Ievadīšanas laikā operācijas vieta bieži jāaspirē, ja tas ir klīniski atbilstoši, lai pārbaudītu, vai neparādās asinis, un mazinātu nejaušas intravaskulāras injekcijas risku.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.