

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

EXPAREL liposomal 133 mg/10 mL dispersjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod
EXPAREL liposomal 266 mg/20 mL dispersjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL fih 13.3 mg bupivacaine f' dispersjoni lipożomali multivesikulari.

Kull kunjett ta' 10 mL ta' dispersjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod fih 133 mg ta' bupivacaine.

Kull kunjett ta' 20 mL ta' dispersjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod fih 266 mg ta' bupivacaine.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

- Kull kunjett ta' 10 mL fih 21 mg ta' sodium.
- Kull kunjett ta' 20 mL fih 42 mg ta' sodium.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Dispersjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod.

Dispersjoni lipożomali milwiema ta' lewn abjad għal abjad jagħti fil-griz.

Id-dispersjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod għandha pH ta' bejn 5.8 u 7.8, u hija iżotonika (260 - 330 mOsm/kg).

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

EXPAREL liposomal huwa indikat (ara sezzjoni 5.1):

- fl-adulti bħala imblokk tal-plexus brakjali jew imblokk tan-nervituri femorali għat-trattament ta' uġiġh wara operazzjoni.
- fl-adulti u fit-tfal ta' 6 snin jew akbar bħala imblokk fuq il-post għat-trattament ta' uġiġh somatiku wara operazzjoni, ikkawżat minn feriti kirurġiċi ta' daqs żgħir sa medju.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

EXPAREL liposomal għandu jingħata f'ambjent fejn ikun hemm persunal imħarreg u tagħmir xieraq ta' risuxxittazzjoni biex jiġu ttrattati fil-pront pazjenti li juru evidenza ta' tossiċità newroloġika jew kardijaka.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' EXPAREL liposomal f'adulti u tfal ta' 6 snin jew akbar hija bbażata fuq il-fatturi li ġejjin:

- Id-daqs tas-sit kirurġiku
- Il-volum meħtieġ biex tkun koperta ż-żona

- Fatturi individwali tal-pazjenti

M'għandhiex tinqabeż id-doża massima ta' 266 mg (20 mL tal-prodott mediċinali mhux dilwit).

Imblokk fuq il-post (infiltrazzjoni madwar feriti kirurġiċi żgħar sa medji)

- F'pazjenti li ssirilhom bunjonektomija ingħata total ta' 106 mg (8 mL) ta' EXPAREL liposomal, b'7 mL infiltrat fit-tessuti ta' madwar l-osteotomija u 1 mL infiltrat fit-tessut ta' taħt il-ġilda.
- F'pazjenti li ssirilhom emorrojdektomija, total ta' 266 mg (20 mL) ta' EXPAREL liposomal ġie dilwit ma' 10 mL ta' salina normali, għal total ta' 30 mL, maqsum f'sitt alikwoti ta' 5 mL, injettati billi l-isfinkter anali jiġi vviżwalizzat bhala wiċċ tal-arloġġ u bil-mod jiġi infiltrat alikwot wieħed f'kull wieħed min-numri biż-żewġ biex jiġi prodott imblokk fuq il-post.
- F'pazjenti pedjatriċi ta' 6 snin u akbar, EXPAREL liposomal għandu jingħata f'doża sa 4 mg/kg (il-massimu m'għandux jaqbeż 266 mg). EXPAREL liposomal jista' jew jingħata "kif inhu" jew b'espansjoni fil-volum bl-użu ta' salina normali (0.9%) biex il-volum jiddied sa konċentrazzjoni finali ta' 0.89 mg/mL (jiġifieri, dilwizzjoni ta' 1:14 bil-volum). Il-volum totali tal-espansjoni se jkun dipendenti fuq it-tul tal-inċiżjoni. Eżempji huma mogħtija f'sezzjoni 6.6.

Imblokk tan-nervi periferali (femorali u plexus brakjali)

- F'pazjenti li kellhom artroplastija totali tal-irkoppa (TKA), ingħata total ta' 266 mg (20 mL) ta' EXPAREL liposomal bhala imblokk tan-nervi femorali.
- F'pazjenti li kellhom artroplastija totali tal-ispalla jew tiswija tal-kupola ta' rotazzjoni, total ta' 133 mg (10 mL) ta' EXPAREL liposomal ġie dilwit b'10 mL ta' salina normali, għal volum totali ta' 20 mL, ingħata bhala imblokk tan-nervi plexus brakjali.

L-għoti flimkien ma' anestetici lokali oħra

L-effetti tossiċi ta' anestetici lokali huma addittivi u l-għoti tagħhom flimkien, filwaqt li titqies id-doża tal-anestetiku lokali u l-profil farmakokinetiku estiż ta' EXPAREL liposomal, għandu jintuża b'kawtela inkluż il-monitoraġġ għal effetti newroloġiċi u kardjovaskulari relatati mat-tossiċità sistemika ta' anestetici lokali. Ara sezzjoni 4.5.

EXPAREL liposomal huwa preparazzjoni lipożomali u ma għandux jintuża b'mod alternat ma' kwalunkwe formulazzjoni oħra ta' bupivacaine. Bupivacaine hydrochloride (formulazzjonijiet li jerġu l-mediċina b'mod immedjat) u EXPAREL liposomal jistgħu jingħataw fl-istess hin fl-istess siringa sakemm il-proporzjon tad-doża ta' milligramma tas-soluzzjoni bupivacaine għal EXPAREL liposomal ma jaqbix 1:2. Jekk tkun qed tipprepara tahlita, l-ammont totali ta' bupivacaine użat (EXPAREL liposomal + bupivacaine HCl) m'għandux jaqbeż l-400 mg ekwivalenti ta' bupivacaine HCl fl-adulti. Għal aktar informazzjoni, ara sezzjoni 4.4.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani (65 sena jew aktar)

Għandha tingħata attenzjoni fl-għażla tad-doża ta' EXPAREL liposomal f'pazjenti anzjani minhabba li bupivacaine huwa magħruf li jiġi eliminat b'mod sostanzjali mill-kliewi, u r-riskju ta' reazzjonijiet tossiċi għal bupivacaine jista' jkun akbar f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi. L-ebda aġġustament fid-doża għal mhu meħtieġ; madankollu, sensitività akbar ta' xi individwi akbar fl-età ma tistax tiġi eskluża (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Ir-risku ta' waqgħat jista' jiddied għall-pazjenti anzjani.

Indeboliment tal-kliewi

Bupivacaine jew il-metaboliti tiegħu huma magħrufa li jiġu eliminati b'mod sostanzjali mill-kliewi u r-riskju ta' reazzjonijiet tossiċi jista' jkun akbar f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi. L-

indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi għandu jiġi kkunsidrat meta ssir l-għażla tad-doża ta' EXPAREL liposomal (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Bupivacaine, jiġi metabolizzati mill-fwied. Ma hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (punteġġ Child-Pugh 5-6) jew indeboliment moderat tal-fwied (punteġġ Child-Pugh 7-9). M'hemmx *data* biżżejjed biex jiġi rakkomandat l-użu ta' EXPAREL liposomal f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (punteġġ Child-Pugh ≥ 10) (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

EXPAREL liposomal jista' jingħata lil pazjenti pedjatriki ta' 6 snin jew aktar f'doża ta' 4 mg/kg (il-massimu m'għandux jaqbeż 266 mg) għall-użu bħala imblokk fuq il-post b'doża waħda għat-trattament ta' uġiġh somatiku wara operazzjoni, ikkawżat minn feriti kirurġiċi ta' daqs żgħir għal medju.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' EXPAREL liposomal ma ġewx determinati s'issa għall-għoti bħala imblokk fuq il-post fi tfal ta' età minn sena sa anqas minn 6 snin, u lanqas bħala imblokk tan-nervituri fi tfal minn età ta' sena sa inqas minn 18-il sena. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

EXPAREL liposomal m'għandux jintuża fit-tfal li għandhom inqas minn sena minħabba li t-trabi tat-twelid u t-trabi għandhom kapaċità mnaqqsa li jimmetabolizzaw l-anestetiċi minħabba sistema epatika immatura.

Metodu ta' kif għandu jingħata

EXPAREL liposomal huwa għal għoti b'infiltrazzjoni jew għall-użu għal madwar in-nervi biss.

EXPAREL liposomal huwa maħsub għall-għoti f'doża waħda biss.

EXPAREL liposomal għandu jiġi injettat bil-mod (ġeneralment minn 1 sa 2 mL kull injezzjoni) b'aspirazzjoni frekwenti meta jkun klinikament xieraq, biex wiehed jiċċekkja għad-demmu u jitnaqqas ir-riskju ta' injezzjoni intravaskulari aċċidentali.

EXPAREL liposomal għandu jingħata b'labra ta' 25 gejġ jew b'toqba akbar biex iżżomm l-integrità strutturali tal-partikuli lipożomali ta' bupivacaine.

Għal istruzzjonijiet fuq il-preparazzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Sensittività eċċessiva għal prodotti mediċinali anestetiċi tat-tip amide.
- Anesteżija b'imblokk paraċervikali ostetiku minħabba r-riskju ta' bradikardija jew mewt tal-fetu.
- Għoti intravaskulari.
- Għoti intra-artikolari (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

L-effikaċja u s-sigurtà ma ġewx stabbiliti f'kirurġiji maġġuri addominali, vaskulari u toraċiċi.

Tossiċità sistemika tal-anestetiċi lokali (LAST)

Peress li hemm riskju potenzjali ta' reazzjonijiet avversi severi li jistgħu jkunu ta' periklu għall-hajja assoċjati mal-għoti ta' bupivacaine, kwalunkwe prodott li fih bupivacaine għandu jingħata f'ambjent

fejn ikun hemm persunal imharreġ u tagħmir disponibbli biex jiġu ttrattati minnufih pazjenti li juru evidenza ta' tossiċità newroloġika jew kardijaka.

Wara injezzjoni ta' bupivacaine għandu jsir monitoraġġ bir-reqqa u kostanti ta' sinjali kardjovaskulari u respiratorji vitali (adegwatezza tal-ventilazzjoni) u tal-istat ta' koxxjenza tal-pazjent. Irrekwitezza, ansjetà, diskors li ma jiftehmx, thossok se tistordi, tnevmim u tingiż fil-ħalq u fix-xofftejn; toġhma metallika, tinnitus, sturdament, vista mċajpra, roġħda, kontrazzjonijiet tal-muskoli, dipressjoni, jew ngħas jistgħu jkunu sinjali ta' twissija bikrija ta' tossiċità tas-sistema nervuża ċentrali.

Koncentrazzjonijiet tossiċi fid-demmm ta' anestetici lokali jnaqqsu l-konduktività kardijaka u l-eċċitabilità, u dan jista' jwassal għal imblokk atriyoventrikulari, għal aritmija ventrikulari, u għal arrest kardijaku, li jistgħu jkunu fatali. Barra minn hekk, il-koncentrazzjonijiet tossiċi fid-demmm tal-anestetici lokali jnaqqsu l-kontrattilità mijokardijaka u jikkawżaw vażodilatazzjoni periferali, li twassal għal tnaqqis fl-"output" kardijaku u fil-pressjoni tad-demmm arterjali.

Ġeneralment, emergenzi akuti minħabba tossiċità newroloġika jew kardjovaskulari minn anestetici lokali, huma relatati ma' koncentrazzjonijiet għoljin fil-plażma li wiehed jiltaqa' magħhom waqt l-użu terapewtiku ta' anestetici lokali jew minħabba injezzjoni intravaskulari mhux intenzjonata ta' soluzzjoni anestetika lokali (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.9).

Injezzjoni ta' doži multipli ta' bupivacaine u prodotti oħrajn li fihom amide tista' tikkawża židiet sinifikanti fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ma' kull doża ripetuta minħabba akkumulazzjoni bil-mod tas-sustanza attiva jew tal-metaboliti tagħha jew minħabba degradazzjoni metabolika bil-mod. It-tolleranza għal koncentrazzjonijiet għoljin fid-demmm tvarja skont l-istat tal-pazjent.

Ġew osservati każijiet potenzjali ta' LAST fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq. Għalkemm il-maġġoranza bil-ħin sal-bidu registrat ġew osservati f'inqas minn siegħa mill-ġħoti ta' EXPAREL liposomal, ġie rrapportat numru żgħir b'ħin sal-bidu ta' aktar minn 24 siegħa. Ma nstabet l-ebda korrelazzjoni ta' każijiet ta' LAST potenzjali mal-proċedura kirurgika jew mal-mod kif jingħata b'EXPAREL liposomal, iżda l-ġħoti ripetut ta' EXPAREL liposomal, doża eċċessiva jew l-użu fl-istess ħin ma' anestetici lokali oħrajn, jista' jżid ir-riskju ta' LAST (ara sezzjoni 4.5.)

Effetti Newroloġiċi

Ir-reazzjonijiet tas-sistema nervuża ċentrali huma kkaratterizzati minn eċċitazzjoni u/jew dipressjoni. Jistgħu jseħħu irrekwitezza, ansjetà, sturdament, tinnitus, vista mċajpra jew roġħda, li jistgħu javvanzaw għal konvulżjonijiet. Madankollu, l-eċċitazzjoni tista' tkun temporanja jew assenti, b'dipressjoni tkun l-ewwel manifestazzjoni ta' reazzjoni avversa. Dan jista' jiġi segwit malajr minn hedla li tinbidel f'telfien mis-sensi u arrest respiratorju. Effetti oħra tas-sistema nervuża ċentrali jistgħu jinkludu dardir, rimettar, tertir ta' bard, u kostrizzjoni tal-ħabba tal-ġħajn. L-inċidenza ta' konvulżjonijiet assoċjati mal-użu ta' anestetici lokali tvarja skont il-proċedura użata u d-doża totali mogħtija.

Effetti newroloġiċi wara l-imblokk fil-post jistgħu jinkludu anestesija persistenti, parasteżiji, dgħufija, u paralizi, li kollha kemm huma jista' jkollhom irkupru bil-mod, mhux komplut, jew l-ebda rkupru.

Indeboliment tal-funzjoni kardjovaskulari

Bupivacaine għandu jintuża wkoll b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni kardjovaskulari minħabba li jistgħu jkunu inqas kapaċi jikkumpensaw għal bidliet funzjonali assoċjati ma' titwil tal-konduzzjoni atriyoventrikulari prodotta minn dawn il-prodotti mediċinali.

Indeboliment tal-fwied

Bupivacaine jiġi metabolizzat mill-fwied u għaldaqstant għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'mard tal-fwied. Pazjenti b'mard sever tal-fwied jinsabu f'riskju akbar li jiżviluppaw koncentrazzjonijiet tossiċi fil-plażma minħabba li ma jkunux jistgħu jimmetabolizzaw l-anestetici lokali b'mod normali.

Għandu jiġi kkunsidrat li jsir iżjed monitoraġġ għat-tossicità sistemika tal-anestetici lokali f'individwi b'mard tal-fwied moderat sa sever (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

6 % biss ta' bupivacaine jiġi eliminat mhux mibdul fl-awrina. Il-metaboliti ta' bupivacaine huma magħrufa li jiġu eliminati b'mod estensiv mill-kliewi. L-eliminazzjoni fl-awrina tiġi affettwata minn perfużjoni awrinarja u minn fatturi li jaffettwaw il-pH fl-awrina. L-aċidifikazzjoni tal-awrina thaffef l-eliminazzjoni mill-kliewi tal-anestetici lokali. Diversi parametri farmakokinetici ta' anestetici lokali jistgħu jiġu mibdula b'mod sinifikanti bil-preżenza ta' mard tal-kliewi, fatturi li jaffettwaw il-pH tal-awrina, u l-fluss tad-demem tal-kliewi. Għalhekk, ir-riskju ta' reazzjonijiet tossici għal dan il-prodott mediċinali jista' jkun akbar f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi.

Reazzjonijiet allergici

Reazzjonijiet tat-tip allergiku jistgħu jseħħu b'mod rari minhabba sensitività eċċessiva għall-anestetiku lokali jew għal sustanzi oħra tal-formulazzjoni. Dawn ir-reazzjonijiet huma kkaratterizzati minn sinjali bħal urtikarja, ħakk, eritema, edema anġjonewrotika (inkluż edema laringeali), takikardja, għatis, dardir, rimettar, sturdament, sinkope, għaraq eċċessiv, temperatura għolja, u possibilment sintomi li jixbhu lil daww anafilattojdi (inkluż ipotensjoni severa). Giet irrapportata sensitività inkroċjata fost membri tal-grupp tal-anestetici lokali tat-tip amide. Sintomi allergici għandhom jiġu ttrattati b'mod sintomatiku.

Kondroliżi

Infużjonijiet intra-artikolari ta' anestetici lokali, inkluż EXPAREL liposomal, wara proċeduri artroskopici u kirurġici oħrajn huma kontraindikati (ara sezzjoni 4.3). Kien hemm rapporti ta' wara t-tqeghid fis-suq ta' kondroliżi f'pazjenti li kienu qed jirċievu infużjonijiet bħal dawn.

Metemoglobinemija

Każijiet ta' metemoglobinemija ġew irrapportati b'rabta mal-użu ta' anestetici lokali. Għalkemm il-pazjenti kollha huma f'riskju ta' metemoglobinemija, trabi ta' età iżgħar minn 6 xhur u pazjenti b'defiċjenza ta' glucose-6-phosphate dehydrogenase, b'metemoglobinemija kongenitali jew idjopatika, b'kompromess kardijaku jew pulmonari, jew b'esponiment fl-istess hin għal sustanzi ossidanti jew il-metaboliti tagħhom (ara sezzjoni 4.5) huma aktar suxxettibbli li jiżviluppaw manifestazzjonijiet klinici tal-kundizzjoni. Jekk għandhom jintużaw anestetici lokali f'dawn il-pazjenti, huwa rrakkomandat monitoraġġ mill-qrib għas-sintomi u s-sinjali ta' metemoglobinemija.

Is-sinjali u s-sintomi ta' metemoglobinemija jistgħu jseħħu immedjatament jew jistgħu jdumu xi sigħat biex ifeġġu wara l-esponiment u huma kkaratterizzati minn telfien fil-kulur tal-ġilda ċjanotiku u minn kulur anormali tad-demem. Il-livelli ta' metemoglobinemija jistgħu jkomplu jogħlew; għalhekk, hemm bżonn ta' trattament immedjat biex jiġu evitati reazzjonijiet avversi aktar serji tas-sistema nervuża ċentrali u kardjovaskulari, inkluż aċċessjonijiet, koma, aritmiji u mewt. Bupivacaine għandu jitwaqqaf kif ukoll kwalunkwe prodott mediċinali ieħor ossidanti. Skont is-severità tas-sintomi, il-pazjenti jistgħu jirrispondu għal kura ta' appoġġ (i.e. terapija bl-ossigenu, idratazzjoni). Sintomi aktar severi jistgħu jeħtieġu trattament b'methylene blue, trasfużjoni ta' skambju, jew ossigenu iperbariku.

Twissijiet u Prekawzjonijiet Speċifiċi għal EXPAREL liposomal

Formulazzjonijiet differenti ta' bupivacaine mhumiex bijoekwivalenti anki jekk id-dożaġġ f'milligrammi huwa l-istess. Għalhekk, mhuwiex possibbli li d-dożaġġ jiġi konvertit minn kwalunkwe formulazzjoni oħra ta' bupivacaine għal EXPAREL liposomal u viċi versa. M'għandha ssir l-ebda sostituzzjoni bi prodotti oħra li fihom bupivacaine.

Hija rakkomandata l-kawtela meta EXPAREL liposomal u bupivacaine HCl jingħataw flimkien, partikolarment meta jsir għoti ġo partijiet vaskulari ħafna fejn huwa mistenni assorbiment sistemiku

oghla. It-tahlit ta' EXPAREL ma' anestetici lokali ohra ma giex studjat fit-tfal u mhuwiex rakkomandat.

L-użu ta' EXPAREL liposomal segwit b'formulazzjonijiet oħrajn ta' bupivacaine ma giex studjat fi provi klinici. Madankollu, abbaži tas-sitwazzjoni klinika, jista' jinghata bupivacaine hydrochloride, filwaqt li jiġu kkunsidrati l-profilu PK rilevanti u konsiderazzjonijiet tal-pazjent individwali. Bhal fil-każ tal-anestetici lokali kollha, it-tobba jeħtieġ li jevalwaw ir-riskju ta' tossicità sistemika tal-anestetici lokali abbaži tad-doża totali meta mqabbel mal-ħin tal-ġħoti.

EXPAREL liposomal ma giex evalwat għall-użi li ġejjin u, għalhekk, mhuwiex rakkomandat għal dawn it-tipi ta' analġeżija jew rotot ta' amministrazzjoni:

- epidurali
- intratekali

EXPAREL liposomal mhuwiex rakkomandat għall-użu bħala imblokk tan-nervi femorali jekk il-mobilizzazzjoni u l-ambulazzjoni bikrin ikunu parti mill-pjan ta' rkupru tal-pazjent (ara sezzjoni 4.7). Telfien sensorjali u/jew telf tal-funzjoni motorika jista' jseħħ bl-użu ta' EXPAREL liposomal, madankollu, dan huwa temporanju u l-grad ta' telfien u t-tul ta' żmien ivarja skont is-sit tal-injezzjoni u d-dożaġġ mogħti. Kif jidher waqt il-provi klinici, kwalunkwe telfien sensorjali temporanju u/jew tal-funzjoni motorika jista' jdm sa 5 ijiem.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 21 mg ta' sodium f'kull kunjett ta' 10 mL u 42 mg sodium f'kull kunjett ta' 20 mL, ekwivalenti għal 1.1% u 2.1%, rispettivament, tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

L-użu ta' EXPAREL liposomal ma' anestetici lokali ohra

Iż-żieda ta' anestetici lokali mogħtija fi żmien 96 siegħa wara l-ġħoti ta' EXPAREL liposomal għandha tikkunsidra l-esponiment totali ta' bupivacaine.

EXPAREL liposomal għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jinghataw anestetici lokali oħrajn jew sustanzi attivi relatati strutturalment ma' anestetici lokali tat-tip amide, pereżempju ċerti anti-arritmiċi, bħal lidocaine u mexiletine, peress li l-effetti tossiċi sistemici huma addittivi.

Prodotti ohra ta' bupivacaine

L-impatt fuq il-karatteristiċi farmakokinetiċi u/jew fiżikokimiċi ta' EXPAREL liposomal meta jinghata flimkien ma' bupivacaine HCl jiddependi fuq il-koncentrazzjoni. Għalhekk, bupivacaine HCl jista' jinghata simultanjament fl-istess siringa sakemm il-proporzjon tad-doża f'milligrammi tas-soluzzjoni ta' bupivacaine HCl għal EXPAREL liposomal ma jaqbiżx 1:2. L-ammont totali ta' bupivacaine HCl u EXPAPREL li jinghataw flimkien m'għandux jaqbeż 400 mg ekwivalenti ta' bupivacaine HCl fl-adulti (ara sezzjonijiet 4.4 u 6.6).

Anestetici Lokali li ma fihomx Bupivacaine

EXPAREL liposomal għandu jithallat biss ma' bupivacaine peress li t-tahlit ma' lidocaine, ma' ropivacaine jew ma' mepivacaine wera li jikkawża rilaxx immedjat ta' bupivacaine mil-lipożomi multivexxikulari tas-sistema ta' forniment tal-mediċina. Meta EXPAREL liposomal ikun imhallat ma' lidocaine, lidocaine jeħel mal-lipożomi u jwassal għal spostament u rilaxx immedjat ta' bupivacaine. Dan l-ispostament jista' jiġi evitat billi jiġi żgurat li EXPAREL liposomal jinghata mill-inqas 20 minuta wara l-ġħoti ta' lidocaine. M'hemm l-ebda data li tappoġġja l-ġħoti ta' anestetici lokali ohra qabel l-ġħoti ta' EXPAREL liposomal.

Prodotti mediċinali ossidanti

Pazjenti li jingħataw anestetici lokali jistgħu jkunu f'riskju akbar li jiżviluppaw metemoglobinemija meta jkunu esposti fl-istess ħin għall-prodotti mediċinali ossidanti li ġejjin:

- Nitrati/Nitriti - nitroglycerin, nitroprusside, nitric oxide, nitrous oxide
- Anestetici lokali - benzocaine, lidocaine, bupivacaine, mepivacaine, tetracaine, prilocaine, procaine, articaine, ropivacaine
- Prodotti mediċinali antineoplastici - cyclophosphamide, flutamide, rasburicase, isofamide, hydroxyurea
- Antibijotiċi- dapsone, sulfonamides, nitrofurantoin, para-aminosalicylic acid
- Aġenti kontra l-malarja- chloroquine, primaquine
- Antikonvulsanti- phenytoin, sodium valproate, phenobarbital
- Prodotti mediċinali oħra - acetaminophen, metoclopramide, mediċini sulfa (eż. sulfasalazine), quinine

Prodotti mediċinali oħra

Meta jiġi applikat antisettiku topikali bħal povidone iodine, is-sit għandu jithalla jinxef qabel ma EXPAREL liposomal jingħata fis-sit. EXPAREL liposomal m'għandux jithalla jiġi f'kuntatt ma' antisettici bħal povidone iodine f'soluzzjoni (ara wkoll sezzjoni 6.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' bupivacaine f'nisa tqal. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' EXPAREL liposomal mhux irrakkomandat waqt it-tqala u fin-nisa li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Treddigh

Bupivacaine u l-metabolit tiegħu, pipecoloxylidide, huma preżenti fil-ħalib tas-sider tal-bniedem f'livelli baxxi. M'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar l-effetti tal-prodott mediċinali fit-tarbija mredda' jew dwar l-effetti tal-prodott mediċinali fuq il-produzzjoni tal-ħalib. Minħabba l-potenzjal għal reazzjonijiet avversi serji fi trabi mredda', għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'EXPAREL liposomal, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

M'hemmx dejta klinika dwar l-effetti ta' EXPAREL liposomal fuq il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Bupivacaine jista' jkollu effett qawwi ħafna fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati minn qabel li dispersjoni lipożomali ta' bupivacaine tista' tikkawża telfien sensorju jew telfien tal-funzjoni motorika temporanju. It-telfien sensorju jew it-telfien tal-funzjoni motorika potenzjali b'EXPAREL liposomal huwa temporanju u jvarja fil-grad u fit-tul ta' żmien skont is-sit tal-injezzjoni, mnejn jingħata (eż. imblokk fuq il-post jew imblokk tan-nerv) u d-dożaġġ mogħti, u jista' jidur sa 5 ijiem kif jidher fil-provi kliniċi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (> 5%) assoċjati ma' EXPAREL liposomal fil-provi kliniċi kienu disgewżja (6.0%) u ipoesteżija orali (6.5%).

L-aktar reazzjonijiet avversi serji importanti assoċjati ma' EXPAREL liposomal kienu reazzjonijiet tossiċi sistemici. Reazzjonijiet tossiċi sistemici normalment jidhru ftit wara l-ghoti ta' bupivacaine iżda jistgħu jiġu ttardjati f'xi każijiet. Tossiċità severa tas-sistema nervuża ċentrali minhabba EXPAREL liposomal tista' tirriżulta f'konvulzjonijiet (< 0.001% minn *data* ta' wara t-tqegħid fis-suq). Tossiċità kardijaka severa minhabba EXPAREL liposomal tista' tirriżulta f'disritmija serja (0.7% fi provi kliniċi), ipotensjoni serja (0.7% fi provi kliniċi), u/jew arrest kardijaku (< 0.001% minn *data* ta' wara t-tqegħid fis-suq).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi fl-adulti

Ir-reazzjonijiet avversi assoċjati ma' EXPAREL liposomal fl-adulti minn provi kliniċi u sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq huma pprezentati hawn taħt f'Tabella 1 skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organu MedDRA u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$) u rari ħafna ($< 1/10\ 000$) u frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati f'ordni tal-aktar serji l-ewwel.

Tabella 1 Tabella ta' reazzjonijiet avversi għall-medicina (ADRs) fl-adulti

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi għall-medicina
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux magħruf	Sensittività eċċessiva
Disturbi psikjatriċi	Rari	Stat ta' konfużjoni, ansjetà
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni	Disgewżja
	Mhux komuni	Disfunzjoni motorja, telfien sensorju, sturdament, ngħas, ipoesteżija, sensazzjoni ta' hruq, uġiġħ ta' ras
	Rari	Sinkope, monopleġija, presinkope, letargija
	Mhux magħruf	Aċċessjoni, paraliżi
Disturbi fl-għajnejn	Rari	Indeboliment tal-vista, vista mċajpra
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Rari	Diplaksija
Disturbi fil-qalb	Mhux komuni	Bradikardija, takikardija
	Rari	Fibrillazzjoni atriġali, takiarritmija, takikardija tas-sinus
	Mhux magħruf	Arrest kardijaku
Disturbi vaskulari	Mhux komuni	Pressjoni baxxa
	Rari	Ipertensjoni, fwawar
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Rari	Apnea, ipoksja, atelektażi, dispnea, uġiġħ orofaringeali
Disturbi gastro-intestinali	Komuni	Rimettar, stitikezza, ipoesteżija orali, dardir
	Rari	Ematokeżija, disfaġja, distensjoni addominali, skumdità addominali, uġiġħ fil-parti ta' fuq tal-addome, dijarea, ipersekrezzjoni tal-bżieq, ħalq xott, dispepsja, pruritu orali, paresteżija orali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Mhux komuni	Urtikarja, ħakk ġeneralizzat, ħakk, irritazzjoni tal-ġilda
	Rari	Eruzzjoni minhabba l-medicina, iperidrozi, eritema, raxx, tibdil fil-kulur tad-dwiefer
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Mhux komuni	Mobilità mnaqqsa, dgħufija fil-muskoli, spażmi fil-muskoli, kontrazzjonijiet tal-muskoli, artralġja
	Rari	Nefħa fil-ġogi, uġiġħ fil-groin, ebusija fil-ġogi, uġiġħ muskolu-skeletriku fis-sider, uġiġħ fl-estrematijiet
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Mhux magħruf	Żamma tal-awrina
Disturbi ġenerali u	Mhux	Deni

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi għall-medicina
kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	komuni	
	Rari	Nefha periferali, uġiġh fis-sider mhux kardijaku, tertir ta' bard, thoss is-sħana, uġiġh fis-sit tal-injezzjoni, Uġiġh
	Mhux magħruf	Nuqqas ta' effikacija
Investigazzjonijiet	Mhux komuni	Žieda fil-kreatinina fid-demmm, zieda fl-alanina amminotransferazi, zieda fl-aspartatamminotransferazi
	Rari	Žieda fit-taqsima ST fuq l-elettrokardjogramma, zieda fl-enzimi tal-fwied, zieda fl-ghadd ta' ċelluli bojod tad-demmm
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Mhux komuni	Tbengil, edema ta' wara l-proċedura, waqgħa
	Rari	Korriment fil-muskoli, seroma, kumplikazzjoni ta' ferita, eritema fis-sit tal-inċiżjoni, uġiġh proċedurali
	Mhux magħruf	Tossiċità sistemika tal-anestetiċi lokali (LAST)

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi fil-popolazzjoni pedjatrika

Ir-reazzjonijiet avversi assoċjati ma' EXPAREL liposomal f'pazjenti pedjatriċi minn provi kliniċi u sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq huma pprezentati hawn taħt f'Tabella 2 skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bhala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$) u rari ħafna ($< 1/10000$) u frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati f'ordni tal-aktar serji l-ewwel.

Tabella 2 Tabella ta' reazzjonijiet avversi għall-medicina (ADRs) fit-tfal

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi għall-medicina
Disturbi tad-demmm u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Anemija
Disturbi fis-sistema immuni	Komuni	Sensittività eċċessiva
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Ansjetà
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni	Ipoesteżija, paresteżija, sensazzjoni ta' hruq, sturdament, disgewżja u sinkope
	Mhux magħruf	Nghas
Disturbi fl-ghajnejn	Komuni	Indeboliment tal-vista, vista mċajpra
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Komuni	Ipoakużi
Disturbi fil-qalb	Komuni ħafna	Takikardija
	Komuni	Bradikardija
Disturbi vaskulari	Komuni ħafna	Pressjoni baxxa
	Komuni	Pressjoni għolja
Disturbi respiratorji, toraciċi, u medjastinali	Komuni	Dispnea, takipnea
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Rimettar, stitikezza, dardir
	Komuni	Uġiġh addominali, dijarea, ipoesteżija orali, dispepsja
Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taħt il-gilda	Komuni ħafna	Pruritu
	Komuni	Raxx
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Kontrazzjonijiet tal-muskoli
	Komuni	Uġiġh muskolu-skelettriku fis-sider, uġiġh fl-estremitajiet, dgħjufija muskolari, spażmi fil-muskoli
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni	Uġiġh fis-sider, deni
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi	Komuni	Dewmien fl-irkupru minn anestezija, seroma, waqgħa
	Mhux magħruf	Tossiċità sistemika tal-anestetiċi lokali (LAST)

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi għall-medicina
proċedura		

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Preżentazzjoni klinika

Waslu rapporti rari ta' doża eċċessiva b'EXPAREL liposomal waħdu jew flimkien ma' anestetiku lokali ieħor. Reazzjonijiet tossiċi sistemici, li primarjament jinvolvu s-sistema nervuża ċentrali u s-sistema kardjovaskulari jistgħu jseħħu wara konċentrazzjonijiet għoljin ta' anestetici lokali fid-dem. Madwar 30 % tar-rapporti ta' doża eċċessiva kienu assoċjati ma' reazzjonijiet avversi.

Sinjali u sintomi ta' doża eċċessiva jistgħu jinkludu sintomi tas-SNC (paresteżija periorali, sturdament, disartrija, konfużjoni, odduntazzjoni mentali, disturbji sensorjali u viżivi, u eventwalment konvulżjonijiet) u effetti kardjovaskulari (li jvarjaw minn pressjoni għolja u takikardija għal dipressjoni mijokardijaka, pressjoni baxxa, bradikardija, u asistole).

L-immaniġġjar ta' doża eċċessiva ta' anestetiku lokali

Mal-ewwel sinjal ta' doża eċċessiva ta' anestetiku lokali, għandu jingħata l-ossigenu.

L-ewwel pass fil-ġestjoni ta' konvulżjonijiet, kif ukoll ipoventilazzjoni jew apnea, jikkonsisti f'attenzjoni immedjata għaž-żamma ta' passaġġ tal-arja mhux imblukkat u ventilazzjoni assistita jew ikkontrollata bl-ossigenu u sistema ta' kunsinna li kapaċi tippermetti pressjoni pożittiva immedjata tal-passaġġ tal-arja permezz ta' maskra. Immedjatament wara l-istabiliment ta' dawn il-miżuri ventilatorji, l-adeqwatezza taċ-ċirkolazzjoni għandha tiġi evalwata, filwaqt li wieħed għandu jzomm f'moħħu li l-prodotti mediċinali użati biex jitrattaw konvulżjonijiet xi kultant iwasslu għal tnaqqis fiċ-ċirkolazzjoni meta jingħataw għol-vina. Jekk il-konvulżjonijiet jippersistu minkejja appoġġ respiratorju adegwat, u jekk l-istatus taċ-ċirkolazzjoni jippermetti dan, židiet žgħar ta' barbiturate li jaġixxi għal żmien qasir ħafna (bħal thiopental jew thiamylal) jew benzodiazepine (bħal diazepam) jistgħu jingħataw għol-vina. Trattament ta' appoġġ għal dipressjoni ċirkolatorja jista' jeħtieġ l-għoti ta' fluwidi għol-vini u, fejn xieraq, vażopressor iddettat mis-sitwazzjoni klinika (bħal ephedrine biex ittejjeb il-forza kontrattili mijokardijaka).

Jekk ma jiġux ittrattati immedjatament, kemm il-konvulżjonijiet kif ukoll id-dipressjoni kardjovaskulari jistgħu jirriżultaw f'ipossija, aċidożi, bradikardija, disritmiji u arrest kardijaku. Jekk iseħħ arrest kardijaku, għandhom jinbdew miżuri standard għal risuxxizzjoni kardjo-pulmonari.

Tista' tiġi indikata intubazzjoni endotrakeali bl-użu ta' prodotti mediċinali wara l-għoti inizjali tal-ossigenu permezz ta' maskra jekk ikun hemm diffikultà fil-manteniment tal-passaġġ tal-arja mhux imblukkat jew jekk ikun indikat appoġġ b'ventilatur imtawwal (assistit jew ikkontrollat).

Intużat emulsjoni tal-lipidi biex tittratta xi każijiet ta' doża eċċessiva fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Anestetiki, amides, Kodiċi ATC: N01BB01

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Bupivacaine huwa relatat kimikament u farmakoloġikament mal-anestetiki lokali tat-tip amide. Huwa omologu ta' mepivacaine u huwa kimikament relatat ma' lidocaine.

L-anestetiki lokali jimblukaw il-ġenerazzjoni u l-konduzzjoni ta' impulsi tan-nervi preżumibbilment billi jzidu l-limitu ta' eċċitazzjoni elettrika fin-nerv, billi jnaqqsu l-propagazzjoni tal-impulsi tan-nervi, u billi jnaqqsu r-rata ta' zieda tal-potenzjal tal-azzjoni.

Effetti farmakodinamici

L-assorbiment sistemiku tal-anestetiki lokali jipproduċi effetti fuq is-sistema kardjovaskulari u s-sistemi nervużi ċentrali. F'konċentrazzjonijiet fid-demem miksuba b' dozi terapewtiċi normali u b' rotta ta' amministrazzjoni normali, bidliet fil-konduzzjoni kardijaka, eċċitabilità, rifraċċità, kontrattilità u reżistenza vaskulari periferali huma minimi. Madankollu, konċentrazzjonijiet tossiċi fid-demem tal-anestetiki lokali jnaqqsu l-konduktività kardijaka u l-eċċitabilità, li jistgħu jwasslu għal imblokk atriyoventrikulari, aritmiji ventrikulari, u arrest kardijaku, li jistgħu jkunu fatali. Barra minn hekk, il-konċentrazzjonijiet tossiċi fid-demem tal-anestetiki lokali jnaqqsu l-kontrattilità mijokardijaka u jikkawżaw vażodilatazzjoni periferali, li twassal għal tnaqqis fl-"output" kardijaku u fil-pressjoni tad-demem arterjali.

Il-livelli fil-plażma ta' bupivacaine assoċjati ma' tossiċità jistgħu jvarjaw. Għalkemm ġew irrappurtati konċentrazzjonijiet ta' 2,000 sa 4,000 ng/mL li jwasslu għal sintomi sugġettivi bikrin tas-sistema nervuża ċentrali ta' tossiċità ta' bupivacaine, ġew irrappurtati sintomi ta' tossiċità f'livelli baxxi daqs 800 ng/mL.

Effikaċja klinika u sigurtà

Studji kliniċi li jikkonfermaw l-effikaċja

L-effikaċja ta' EXPAREL liposomal ġiet evalwata f'erba' provi double-blind ikkontrollati li kienu jinvolvu 703 pazjenti b'uġiġħ akut minn moderat sa sever (intensità tal-uġiġħ ta' ≥ 4 fuq skala ta' 0-10). Uġiġħ akut kien evalwat għal 24 siegħa wara bunjonektomija, 48 siegħa wara artroplastija totali tal-ispalla/tiswiġja tal-kupola ta' rotazzjoni u 72 siegħa wara emorrojdektomija u artroplastija totali tal-irkoppa. Mis-703 pazjenti, 352 irċevew trattament b'EXPAREL liposomal, 351 irċevew plaċebo. Il-pazjenti kienu ta' sess xieraq għat-tip ta' kirurġija (proporzjon ta' rġiel/nisa 329/374), l-età medja kienet ta' 53.4 sena (medda 18-88 sena [23.2 % (n = 163) ta' ≥ 65 sena, u 6.3 % (n = 44) ta' ≥ 75 sena (jiġifieri, anzjani)], BMI 27.9 kg/m² (medda 18.7-43.9), ir-razza kienet fil-biċċa l-kbira bajda (82.9%). Il-punt tat-tmiem primarju għall-istudji pivotali kollha kien l-erja taħt il-kurva (AUC) tal-punteġġ tal-intensità tal-uġiġħ. Terapija għal uġiġħ ta' salvataġġ kienet disponibbli fl-istudji kollha u kienet imfassla għat-tip ta' kirurġija u l-prattika klinika fil-ħin tal-istudju.

Tabella 3 Sommarju tar-riżultati ewlenin tal-punti tat-tmiem tal-uġiġħ fl-istudji ta' Fazi 3

Studju / Tip ta' Kirurġija	Doża ta' EXPAREL liposomal (n) / Kontroll (n)	Punt tat-Tmiem Primarju	Differenza fit-Trattament (95% CI)	valur-p ^a
Sommarju tar-riżultati ewlenin tal-punti tat-tmiem tal-uġiġħ fl-istudji ta' analġeżija lokali				
Imblokk fuq il-Post / Emorrojdektomija	266 mg (94) / Plaċebo (93)	AUC NRS-R ₀₋₇₂	-61 (-90, -31)	<0.0001
Imblokk fuq il-Post / Bunjonektomija	106 mg (97) / Plaċebo (96)	AUC NRS-R ₀₋₂₄	-22 (-35, -10)	0.0005

Studju / Tip ta' Kirurġija	Doża ta' EXPAREL liposomal (n) / Kontroll (n)	Punt tat-Tmiem Primarju	Differenza fit-Trattament (95% CI)	valur-p ^a
Sommarju tar-riżultati ewlenin tal-punti tat-tmiem tal-uġigh fl-istudji ta' analiżi reġjonali				
Imblokk tan-Nervi Femorali / TKA ^b	266 mg (92) / Plaċebo (91)	AUC NRS-R ₀₋₇₂	-96.5 (-144, -49)	<0.0001
Imblokk tan-Nervi Plexus Brakjali / TSA/RCR	133 mg (69) / Plaċebo (71)	AUC VAS ₀₋₄₈	-118 (-151, -84)	<0.0001

^a: valur-p mhux ta' inferjorità; b: L-istudju TKA kien studju kombinat ta' Fażi 2 (Parti 1) u ta' Fażi 3 (Parti 2); hawnhekk qed jintwerew biss ir-riżultati ta' Fażi 3.

AUC: Erja taht il-kurva; NRS-R: skala ta' klassifikazzjoni numerika waqt il-mistrieħ; TKA: artroplastija totali tal-irkoppa; VAS: skala analoga vizwali; TSA: artroplastija totali tal-ispalla; RCR: tiswija tal-kupola ta' rotazzjoni; (n): numru ta' individwi.

Tabella 4 Sommarju tar-riżultati ewlenin tal-punti tat-tmiem tal-opjojdi fl-istudji ta' Fażi 3

Tip ta' Imblokk / Tip ta' Kirurġija	Doża ta' EXPAREL liposomal / Kontroll	Użu ta' Medikazzjoni ta' Salvatagġ bl-Opjojdi	Individwi Minghajr Opjojdi
Sommarju tar-riżultati ewlenin tal-punti tat-tmiem tal-opjojdi fl-istudji ta' analiżi lokali			
Imblokk fuq il-Post / Emorrojdektoġija	266 mg / Plaċebo	Medja ġeometrika ta' LS: 9.9 vs 18.2 MME (Tnaqqis ta' 45% fil-proporzjon medju ġeometriku ta' LS sa 72 siegħa; p=0.0006)	Minghajr opjojdi sa 72 siegħa: (26/94) fil-fergħa ta' EXPAREL liposomal vs (9/93) fil-fergħa tal-plaċebo (p=0.0007)
Imblokk fuq il-Post / Bunjonektoġija	106 mg / Plaċebo	Medja ta' LS 3.8 vs 4.7 pilloli (Tnaqqis ta' 19% fin-numru medju ta' pilloli Percocet (5 mg oxycodone / 325 mg paracetamol) li ntużaw sa 24 siegħa; p=0.0077)	Minghajr opjojdi sa 24 siegħa: (7/97) fil-fergħa ta' EXPAREL liposomal vs (1/96) fil-fergħa tal-plaċebo (p=0.040)
Sommarju tar-riżultati ewlenin tal-punti tat-tmiem tal-opjojdi fl-istudji ta' analiżi reġjonali			
Imblokk tan-Nervi Femorali ^a / TKA	266 mg / Plaċebo	Medja ġeometrika ta' LS: 93.2 vs 122.1 MME (Tnaqqis ta' 26% fil-proporzjon medju ġeometriku ta' LS sa 72 siegħa; p=0.0016)	L-ebda individwu minghajr opjojdi wara 72 siegħa fi kwalunkwe wieħed mill-gruppi
Imblokk tan-Nervi Plexus Brakjali / TSA/RCR	133 mg / Plaċebo	Medja ta' LS: 25.0 vs 109.7 MME (Tnaqqis ta' 77% fil-proporzjon medju ġeometriku ta' LS sa 48 siegħa; p<0.0001)	Minghajr opjojdi wara 48 siegħa: (9/69) fil-fergħa ta' EXPAREL liposomal vs (1/71) fil-fergħa tal-plaċebo (p=0.008)

^a: L-istudju TKA kien studju kombinat ta' Fażi 2 (Parti 1) u Fażi 3 (Parti 2).

TKA: artroplastija totali tal-irkoppa; TSA: artroplastija totali tal-ispalla; RCR: tiswija tal-kupola ta' rotazzjoni; MME = Metodi ta' Mument; LS = L-inqas kwadrati.

Mill-1645 pazjent fl-istudji kliniċi tal-imblokk fuq il-post u imblokk tan-nervi periferali b'EXPAREL liposomal, 469 pazjent kellhom 65 sena jew aktar u 122 pazjent kellhom 75 sena jew aktar. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'EXPAREL liposomal f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fl-analiżi reġjonali postkirurġika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Is-sigurtà u l-farmakokinetika ta' EXPAREL meta jintuża bħala imblokk fuq il-post f'pazjenti pedjatriċi fl-età ta' 6 snin jew akbar huma appoġġjati minn *data* mill-istudju 319, studju ta' Fażi 3, open-label, multi-ċentriku biex jevalwa EXPAREL meta jingħata permezz ta' infiltrazzjoni f'individwi pedjatriċi fl-età ta' bejn 12-il sena sa mhux aktar minn 17-il sena li ssirilhom kirurgija fis-sinsla tad-dahar (Grupp 1, n = 61) u f'individwi pedjatriċi fl-età ta' bejn 6 snin sa mhux aktar minn 12-il sena li ssirilhom kirurgija fis-sinsla tad-dahar jew kirurgija kardijaka (Grupp 2, n = 34). Fi Grupp 1, l-individwi ġew magħżula b' mod każwali 1:1 biex jirċievu doża waħda ta' jew EXPAREL 4 mg/kg (massimu ta' 266 mg) jew bupivacaine HCl 2 mg/kg (massimu 175 mg). Fi Grupp 2, l-individwi kollha rċevew doża waħda ta' EXPAREL 4 mg/kg (massimu ta' 266 mg). L-għan primarju tal-istudju kien li jevalwa l-farmakokinetika ta' EXPAREL fi tfal fl-età ta' 6 snin u akbar.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

EXPAREL liposomal huwa bupivacaine inkapsulat fis-sistema ta' forniment tal-medicina lipożomali multivexxikulari. Meta jingħata, bupivacaine jintreha bil-mod mil-lipożomi fuq perjodu ta' żmien estiż.

Assorbiment

L-għoti ta' EXPAREL liposomal jirriżulta f'livelli traċċabbli ta' bupivacaine fil-plażma sistemika sa 96 siegħa wara l-infiltrazzjoni lokali u sa 120 siegħa wara l-imblokk tan-nervi. B' mod ġenerali, l-imblokk tan-nervi periferali wrew livelli ta' bupivacaine fil-plażma sistemiċi għal tul ta' żmien estiż meta mqabbla ma' infiltrazzjoni lokali. Il-livelli ta' bupivacaine fil-plażma sistemika wara l-għoti ta' EXPAREL liposomal mhumiex korrelati mal-effikaċja lokali. Ir-rata tal-assorbiment sistemiku ta' bupivacaine tiddependi fuq id-doża totali tal-medicina mogħtija, mnejn jingħata, u l-vaskularità tas-sit tal-għoti.

Statistika deskrittiva tal-parametri farmakokinetiċi ta' doži rappreżentattivi ta' EXPAREL liposomal fl-imblokk tan-nerv femorali u fl-imblokk tal-plexus brakjali fl-adulti hija pprovduta fit-Tabella 5 u fit-Tabella 6, rispettivament.

Tabella 5 Sommarju tal-Parametri Farmakokinetiċi għal Bupivacaine wara l-Għoti ta' Doži Uniċi ta' EXPAREL liposomal permezz ta' Imblokk fuq il-Post fl-Adulti

Parametri	Għoti fis-Sit Kirurgiku	
	Bunjonektomija 106 mg (8 mL)	Emorrojdektoġmija 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} = l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni tal-plażma kontra l-hin minn hin 0 sal-hin tal-aħħar konċentrazzjoni kwantifikabbli; AUC_{inf} = l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni tal-plażma kontra l-hin minn hin 0 estrapolata għal infinità; C_{max} = konċentrazzjoni massima fil-plażma; T_{max} = żmien biex tintlaħaq is-C_{max}; t_{1/2} = half-life ta' eliminazzjoni terminali apparenti.

Tabella 6 Sommarju tal-Parametri Farmakokinetiċi għal Bupivacaine wara l-Għoti ta' Dożi Uniċi ta' EXPAREL liposomal permezz ta' Imblokk tan-Nervi Periferali fl-Adulti

Parametri	Imblokk tan-Nervi Periferali (Kirurġija)			
	Imblokk tan-Nervaturi Femorali (Artroplastija Totali tal-Irkoppa)		Imblokk tan-Nervi Plexus Brakjali (Artroplastija Totali tal-Ispalla)	
	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} = l-erja taht il-kurva tal-konċentrazzjoni tal-plażma kontra l-hin minn hin 0 sal-hin tal-ahħar konċentrazzjoni kwantifikabbli; AUC_{inf} = l-erja taht il-kurva tal-konċentrazzjoni tal-plażma kontra l-hin minn hin 0 estrapolata għal infinità; C_{max} = konċentrazzjoni massima fil-plażma; T_{max} = żmien biex tintlaħaq is- C_{max} ; $t_{1/2}$ = half-life ta' eliminazzjoni terminali apparenti.

Distribuzzjoni

B'EXPAREL liposomal, bupivacaine jintreħa mill-matriċi lipożomali b'mekkaniżmu kumpless li jinvolvi l-organizzazzjoni mill-ġdid tal-membrani tal-lipidi barriera u t-tixrid sussegwenti tal-medicina fuq perjodu estiż ta' żmien. Wara li bupivacaine jkun ġie rilaxxat minn EXPAREL liposomal u jiġi assorbit b'mod sistemiku, id-distribuzzjoni ta' bupivacaine hija mistennija li tkun l-istess bħal kwalunkwe formulazzjoni ta' soluzzjoni ta' bupivacaine HCl.

Bupivacaine jitqassam sa ċertu punt fit-tessuti kollha tal-ġisem, b'konċentrazzjonijiet għoljin li jinstabu f'organi perfużi ħafna bħall-fwied, il-pulmun, il-qalb u l-moħħ. Ir-rata u l-grad ta' diffużjoni huma regolati mill-grad tal-irbit mal-proteini fil-plażma, il-grad ta' jonizzazzjoni, u l-grad ta' solubilità fil-lipidi. Bupivacaine għandu kapaċità għolja ta' rbit mal-proteini (95%) fil-biċċa l-kbira tiegħu ma' α 1-acid glycoprotein kif ukoll mal-albumina f'konċentrazzjonijiet ogħla. L-irbit mal-proteini tal-plażma ta' bupivacaine jiddependi fuq il-konċentrazzjoni. Ġie rrapportat proporzjon ta' estrazzjoni epatika ta' 0.37 għal bupivacaine fil-letteratura wara l-għoti IV. Ġie rrapportat volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss ta' 73 l għal bupivacaine.

Metaboliżmu

Anestetiċi lokali tat-tip amide, bħal bupivacaine, jiġu metabolizzati primarjament fil-fwied permezz ta' konjugazzjoni ma' glucuronic acid. Bupivacaine jiġi metabolizzata b'mod estensiv kif muri mill-ammont minimu tal-medicina prinċipali fl-awrina. Pipecolylxylidine (PPX) huwa l-metabolit prinċipali ta' bupivacaine; madwar 5 % ta' bupivacaine huwa konvertit għal PPX. L-enzima primarja tal-fwied fil-formazzjoni ta' PPX intweriet li hija CYP3A4 bl-użu ta' mikrożomi tal-fwied, għalkemm CYP2C19 u CYP2D6 jista' jkollhom rwol żgħir. L-idrossilazzjoni taċ-ċirku aromatiku hija wkoll rotta tal-metaboliżmu prinċipali li tirriżulta f'metaboliti minuri. Huwa preżunt li l-komponenti lipidi tal-lipożomu jgħaddu minn passagg tal-metaboliżmu simili bħal-lipidi li jkunu preżenti b'mod naturali.

Eliminazzjoni

Il-kliewi huma l-organu eskretorju ewlieni għall-biċċa l-kbira tal-anestetiċi lokali u l-metaboliti tagħhom. 6 % biss ta' bupivacaine jiġi eliminat mhux mibdul fl-awrina. Diversi parametri farmakokinetiċi tal-anestetiċi lokali jistgħu jinbidlu b'mod sinifikanti minħabba l-preżenza ta' mard tal-kliewi, fatturi li jaffettwaw il-pH tal-awrina, u l-fluss tad-demem tal-kliewi. Abbażi ta' dan l-għarfien, it-tobba għandhom jipprattikaw il-kawtela meta jagħtu xi anestetiċi lokali f'pazjenti b'mard tal-kliewi, inkluż EXPAREL liposomal. Minn mudelli farmakokinetiċi tal-popolazzjoni bbażati fuq

studji kliniċi ta' EXPAREL liposomal, l-eliminazzjoni apparenti tvarja minn 22.9 L/h għal studji ta' infiltrazzjoni tal-feriti għal 10.6 L/h f' analgeżija reġjonali, u minhabba l-kinetika flip-flop din tirrifletti r-rata ta' assorbiment.

Popolazzjonijiet Speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Il-profilu farmakokinetiċi ta' bupivacaine wara l-ghoti ta' EXPAREL bħala imblokk fuq il-post ta' doża waħda kienu simili f'individwi pedjatriċi u adulti fi proċeduri kirurġiċi li jaqblu. Is-sommarju tal-parametri farmakokinetiċi ta' bupivacaine meta EXPAREL ingħata bħala imblokk fuq il-post fi proċeduri tas-sinġla tad-dahar jew kardjotorakiċi f'pazjenti pedjatriċi ta' 6 snin jew aktar huwa mogħti f'Tabella 7.

Tabella 7 Sommarju tal-Parametri Farmakokinetiċi ta' Bupivacaine b'EXPAREL u Bupivacaine HCl

Studju Nru.	Popolazzjoni	Mediċina tal-Istudju (Doża)	C _{max} Globali (ng/mL)	T _{max} (siegħa) Globali	AUC _(0-t) (ng*h/mL)	AUC _(0-inf) (ng*h/mL)
			Medja (SD)	Medjan (min, mass.x)	Medja (SD)	Medja (SD)
Proċeduri Spinali						
319	Grupp 1: 12-il sena sa <17-il sena (N = 16)	EXPAREL 4 mg/kg	357 (121)	1.1 (0.3, 26.1)	9 043 (3 763)	14 246 (9 119)
	Grupp 1: 12-il sena sa <17-il sena (N = 15)	Bupivacaine 2 mg/kg	564 (321)	0.9 (0.3, 2.5)	5 233 (2 538)	5 709 (3 282)
	Grupp 2: 6 snin sa <12-il sena (N = 2)	EXPAREL 4 mg/kg	320 (165)	7.4 (2.4, 12.3)	10 250 (5 957)	11 570 (7 307)
Proċeduri kardjotorakiċi						
319	Grupp 2: 6 snin sa <12-il sena (N = 21)	EXPAREL 4 mg/kg	447 (243)	22.7 (0.2, 54.5)	16 776 (7 936)	26 164 (28 038)

Anzjani

F'mudelli tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni bbażati fuq studji kliniċi tal-imblokk tan-nerv u tal-infiltrazzjoni tal-ferita, ġie osservat tnaqqis ta' madwar 29 % fl-eliminazzjoni f'pazjenti anzjani li ma kienx meqjus klinikament rilevanti.

Indeboliment tal-fwied

Diversi parametri farmakokinetiċi tal-anestetiċi lokali jistgħu jinbidlu b'mod sinifikanti minhabba l-preżenza ta' mard tal-fwied. Studju dwar l-ghoti ta' EXPAREL liposomal f'pazjenti b'mard tal-fwied hafif sa moderat sab li ma hemmx bżonn ta' aġġustament tad-dożaġġ f'dawn il-pazjenti. Madankollu, abbażi ta' dak li hu magħruf dwar anestetiċi lokali tat-tip amide bħal bupivacaine, it-tobba għandhom jikkunsidraw li pazjenti b'mard tal-fwied, speċjalment dawk b'mard tal-fwied sever, jistgħu jkunu aktar suxxettibbli għat-tossiċitajiet potenzjali tal-anestetiċi lokali tat-tip amide.

Indeboliment tal-kliewi

Analiżi PK tal-popolazzjoni dwar *data* minn provi kliniċi għal EXPAREL liposomal f'ambjenti ta' imblokk tan-nerv ma wriet l-ebda effett ta' indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi. EXPAREL liposomal ma ġiex studjat f'individwi b'indeboliment tal-kliewi sever.

Farmakokinetika tal-popolazzjoni

Abbażi tal-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni għall-imblokk tan-nervi periferali, l-età, is-sess, il-piż tal-ġisem u r-razza ma kellhom l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' EXPAREL liposomal.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma sarux studji fit-tul fuq l-annimali biex jiġi evalwat il-potenzjal karċinogeniku ta' bupivacaine. Il-potenzjal mutageniku ta' bupivacaine ma ġiex stabbilit.

Bupivacaine jaqsam il-plaċenta. Bupivacaine pproduċa tossiċità fl-iżvilupp meta ngħata taht il-ġilda lil firien u fniek tqal f'dożi klinikament rilevanti. Ġiet osservata żieda fl-imwiet tal-embriju u l-fetu fil-fniek u tnaqqis fis-sopravivenza tal-frieh fil-firien. L-effett ta' bupivacaine fuq il-fertilità ma ġiex determinat.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Dierucoylphosphatidylcholine (DEPC)
Dipalmitoylphosphatidylglycerol (DPPG)
Kolesterol għal użu parenterali
Tricaprylin
Sodium chloride
Phosphoric acid
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatabiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hliel dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

EXPAREL liposomal m'għandux jiġi dilwit bl-ilma jew b'sustanzi ipotonici oħra minhabba li dan jirriżulta fi tfixkil tal-partikuli lipożomali.

Antisettiċi topici, bħal povidone-iodine, urew interazzjoni qawwija ma' EXPAREL liposomal meta s-soluzzjonijiet jiġu mħallta. Dan minhabba n-natura attiva tal-wiċċ tal-antisettiċi li jinteraġixxu mal-lipidi. Madankollu, jekk l-antisettiċi topici jiġu applikati fuq il-wiċċ tal-ġilda u jithallew jinxfu qabel l-ġhoti lokali ta' EXPAREL liposomal, l-ebda interazzjoni ma hija mistennija fil-prattika klinika normali.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjetti mhux miftuħa: Sentejn.

Wara l-ewwel ftuħ

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ta' EXPAREL liposomal miġbud mill-kunjetti u ttrasferit f'siringi tal-polypropylene ntweriet għal 48 siegħa meta jinħażen fi friġġ (2°C sa 8°C), jew 6 sigħat meta jinħażen f'temperatura ambjentali (taħt 25°C). Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-ħinijiet tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u m'għandhomx ikunu itwal minn 24 siegħa f'2°C sa 8°C diment li l-ftuħ ikun sar f'kundizzjonijiet asettiċi kkontrollati u vvalidati.

Wara d-dilwizzjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ta' EXPAREL liposomal meta mħallat ma' formulazzjonijiet ta' bupivacaine oħrajn intweriet għal 24 siegħa f'temperatura ambjentali (taħt 25 °C). Meta jithallat ma' 9 mg/mL (0.9 %) klorur tas-sodju jew soluzzjoni lactated ta' Ringer, l-istabbiltà kimika u fiżika fl-użu ntweriet għal erba' sigħat meta jinħażen fil-friġġ (2 °C sa 8 °C) u f'temperatura ambjentali (taħt 25 °C). Mil-lat mikrobijoloġiku, sakemm il-metodu ta' dilwizzjoni ma jipprekludix ir-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-ħinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Kunjetti mhux miftuħa: Aħżen fi friġġ (2 °C sa 8 °C). Tagħmlux fil-friża.

Kunjetti mhux miftuħa jistgħu jinħażnu wkoll f' temperatura ambjentali (taħt 25°C) sa 30 jum. Il-kunjetti m'għandhomx jerġgħu jitpoġġew fil-friġġ.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara l-ewwel ftuħ tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjetti tal-ħġieġ tat-Tip I ta' 10 mL jew 20 mL għal użu ta' darba b'tapp tal-gomma butyl griż miksi b'ethylenetetrafluoroethylene u siġill flip li jiċċarrat ta' aluminju/polypropylene.

Huwa disponibbli f'pakketti ta' 4 jew 10 kunjetti.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Il-kunjetti ta' EXPAREL liposomal huma maħsuba għal użu ta' darba biss.

Il-kunjetti ta' EXPAREL liposomal għandhom jiġu spezzjonati viżwalment qabel l-ġhoti. Dawn għandhom jinqalbu bil-mod ta' taħt fuq diversi drabi biex jerġgħu jiġu sospiżi l-partikuli fid-dispersjoni immedjatament qabel ma jsir għid mill-kunjetti.

EXPAREL liposomal għandu jingħata b'labra ta' 25 gejġ jew labra b'toqba akbar biex tinzamm l-integrità strutturali tal-partiċelli ta' bupivacaine lipożomali.

EXPAREL liposomal jista' jingħata fid-dispersjoni lesta għall-użu jew dilwit għal koncentrazzjoni sa 0.89 mg/mL (jiġifieri, dilwizzjoni ta' 1:14 bil-volum) b'9 mg/ml (0.9 %) klorur tas-sodju jew soluzzjoni lactated ta' Ringer.

Il-volum medjan infiltrat għal proċeduri tas-sinġla tad-dahar fl-Istudju 319 (31 cm x 2 naħat x 3 saffi / 1.5 mL infiltrat kull 1 cm) kien ta' 124 mL. Il-volum medjan infiltrat għal proċeduri kardijaċi fl-Istudju 319 (13-il cm x 2 naħat x 3 saffi / 1.5 mL infiltrat kull 1 cm) kien ta' 52 mL.

Bupivacaine hydrochloride (formulazzjonijiet li jerġu l-mediċina b'mod immedjat) jista' jingħata fl-istess hin fl-istess siringa, sakemm il-proporzjon tad-doża ta' milligramma tas-soluzzjoni ta' bupivacaine HCl għal EXPAREL liposomal ma jaqbiżx 1:2. L-ammont totali ta' bupivacaine HCl u EXPAREL liposomal mogħtija flimkien m'għandux jaqbeż 400 mg ekwivalenti ta' bupivacaine HCl fl-adulti. L-ammont ta' bupivacaine f'EXPAREL liposomal huwa espress bħala l-bażi libera ta' bupivacaine, għalhekk, meta tiġi kkalkulata d-doża totali ta' bupivacaine għall-ġhoti fl-istess hin, l-ammont ta' bupivacaine minn EXPAREL liposomal għandu jiġi kkonvertit għall-ekwivalenti ta' bupivacaine HCl billi wieħed jimmultiplika d-doża ta' EXPAREL liposomal b'fattur ta' 1.128.

Jekk tkun qed tipprepara tahlita ta' EXPAREL liposomal ma' bupivacaine jew salina jew it-tnejn, l-ordni li fiha l-komponenti jiġu kkombinati ma tagħmilx differenza.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pacira Ireland Ltd
Unit 13
Classon House

Dundrum Business Park
Dundrum,
Dublin 14
D14W9Y3
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' Novembru 2020

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'ricetta ristretta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

EXPAREL liposomal 133 mg/10 mL dispersjoni għall-injezzjoni li terfi l-medicina bil-mod bupivacaine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett ta' 10 mL dispersjoni għall-injezzjoni li terfi l-medicina bil-mod fih 133 mg bupivacaine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: dipalmitoylphosphatidylglycerol (DPPG), dierucoylphosphatidylcholine (DEPC), kolesterol għal użu parenterali, tricaprilyn, sodium chloride, phosphoric acid u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Dispersjoni għall-injezzjoni li terfi l-medicina bil-mod

4 kunjetti ta' 10 mL

10 kunjetti ta' 10 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Kunjett għal użu ta' darba

Infiltrazzjoni/użu għal madwar in-nervi

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friza.

Aqra l-fuljett għaż-żmien kemm idum tajjeb wara li jinfetaħ għall-ewwel darba u għal informazzjoni addizzjonali dwar il-ħażna.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pacira Ireland Ltd
Unit 13
Classon House
Dundrum Business Park
Dundrum,
Dublin 14
D14W9Y3
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1489/001 4 x 10 mL kunjetti
EU/1/20/1489/002 10 x 10 mL kunjetti

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

EXPAREL liposomal 266 mg/20 mL dispersjoni għall-injezzjoni li terfi l-medicina bil-mod bupivacaine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett ta' 20 mL dispersjoni għall-injezzjoni li terfi l-medicina bil-mod fih 266 mg bupivacaine.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: dipalmitoylphosphatidylglycerol (DPPG), dierucoylphosphatidylcholine (DEPC), kolesterol għal użu parenterali, tricaprylin, sodium chloride, phosphoric acid u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Dispersjoni għall-injezzjoni li terfi l-medicina bil-mod

4 kunjetti ta' 20 mL

10 kunjetti ta' 20 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Kunjett għal użu ta' darba

Infiltrazzjoni/użu għal madwar in-nervi

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friza.

Aqra l-fuljett għaż-żmien kemm idum tajjeb wara li jinfetaħ għall-ewwel darba u għal informazzjoni addizzjonali dwar il-ħażna.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pacira Ireland Ltd
Unit 13
Classon House
Dundrum Business Park
Dundrum,
Dublin 14
D14W9Y3
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1489/003 4 x 20 mL kunjetti
EU/1/20/1489/004 10 x 20 mL kunjetti

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

EXPAREL liposomal 133 mg/10 mL dispersjoni għall-injezzjoni li terfi l-medicina bil-mod
bupivacaine
infiltrazzjoni/użu għal madwar in-nervi

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

133 mg/10 mL

6. OHRAJN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

EXPAREL liposomal 266 mg/20 mL dispersjoni għall-injezzjoni li terfi l-medicina bil-mod
bupivacaine
infiltrazzjoni/użu għal madwar in-nervi

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

266 mg/20 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

EXPAREL liposomal 133 mg/10 mL dispersjoni għall-injezzjoni li terhi l-medicina bil-mod
EXPAREL liposomal 266 mg/20 mL dispersjoni għall-injezzjoni li terhi l-medicina bil-mod
bupivacaine

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum EXPAREL liposomal u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata EXPAREL liposomal
3. Kif se tingħata EXPAREL liposomal
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen EXPAREL liposomal
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum EXPAREL liposomal u għalxiex jintuża

EXPAREL liposomal huwa anestetiku lokali li fih l-ingredjent attiv bupivacaine.

EXPAREL liposomal jintuża f'pazjenti adulti biex inaqqas l-uġiġh f'parti speċifika tal-ġisem wara operazzjoni (bħal operazzjoni tal-ġog tal-irkoppa jew tal-ispalla).

EXPAREL liposomal jintuża wkoll f'adulti u tfal ta' 6 snin jew akbar biex jitnaqqas l-uġiġh f'feriti ta' daqs żgħir jew medju wara operazzjoni.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata EXPAREL liposomal

JEHTIEĠ LI MA TINGHATA din il-medicina jekk

- inti allergiku għal bupivacaine (jew anestetici lokali simili oħra) jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6 ta' dan il-fuljett).
- jekk inti tqila u għandek bżonn anestetiku lokali biex jiġi injettat fin-naħa ta' fuq tal-vaġina viċni iċ-ċerviċi. Bupivacaine jista' jagħmel ħsara serja lit-tarbija fil-ġuf jekk jintuża għal dan il-għan.
- biex tiġi injettata go vażu jew fil-ġogi tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

EXPAREL liposomal m'għandux jintuża f'operazzjonijiet kbar tal-addome, tal-vini u tas-sider.

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tingħata EXPAREL liposomal:

- jekk għandek problema tal-qalb;
- jekk għandek problemi bil-fwied jew bil-kliewi.

L-użu ta' EXPAREL liposomal jista' jikkawża telf temporanju ta' sensazzjoni jew moviment. Tista' tinnota differenza fil-hila tiegħek li tħoss l-affarijiet jew li tiċċaqlaq b'mod normali sa 5 ijiem wara li tingħata l-medicina.

Il-kundizzjonijiet li ġejjin xi kultant kienu rrapportati bl-użu ta' anestetici lokali oħra:

- Reazzjonijiet allergici

Reazzjonijiet allergici jistgħu jseħhu b' mod rari wara li tingħata anestetiku lokali. Sinjali ta' reazzjonijiet allergici li għandek toqgħod attent għalihom jinkludu: ħorriqija jew raxx tal-ġilda, nefha madwar l-għajnejn, il-wieċ, ix-xofftejn, il-ħalq jew il-griżmejn, qtugħ ta' nifs jew diffikultà biex tiegħu n-nifs, thossok stordut/a jew jaqbdok hass ħażin, jew deni. **Fittex attenzjoni medika urġenti** jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi wara li tingħata EXPAREL liposomal peress li f'każijiet rari dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jsiru ta' periklu għall-ħajja (ara wkoll sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett).

- Kundizzjonijiet newroloġici

Xi kultant tista' sseħħ ukoll tossicità tas-sistema nervuża ċentrali. Sinjali bikrija ta' dan jistgħu jinkludu: irrekwitezza, ansjetà, diffikultà biex titkellem, thossok se tistordi, thossok ma tiflaħx (dardir) jew tkun ma tiflaħx (rimettar), tnefnim u tingiż fil-ħalq u fix-xufftejn, toghma metallika, tinnitus (i.e. żarżir fil-widnejn), sturdament, vista mċajpra, roghda jew kontrazzjonijiet, dipressjoni, hedla. **Fittex attenzjoni medika urġenti** jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi wara li tingħata EXPAREL liposomal. Effetti sekondarji aktar serji meta tingħata wisq bupivacaine jinkludu aċċessjonijiet (konvulżjonijiet), telfien mis-sensi u attakk tal-qalb (ara wkoll sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett).

- Kundizzjonijiet kardjovaskulari

Il-kundizzjonijiet kardjovaskulari jistgħu jseħħu wkoll xi kultant wara l-użu ta' anestetici lokali. Sinjali li għandek toqgħod attent għalihom jinkludu: taħbit tal-qalb anormali/irregolari, pressjoni tad-demmm baxxa, hass ħażin, sturdament jew thossok se tistordi, gheja kbira, qtugħ ta' nifs, jew uġiġ fis-sider. Xi kultant jista' jseħħ attakk tal-qalb. **Fittex attenzjoni medika urġenti** jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi wara li tingħata EXPAREL liposomal (ara wkoll sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett).

- Metemoglobinemija

Il-metemoglobinemija hi disturb tad-demmm li jaffettwa ċ-ċelluli ħomor tad-demmm. Din il-kundizzjoni tista' sseħħ immedjatament jew ftit sigħat wara l-użu ta' anestetici lokali. Sinjali u sintomi li għandek toqgħod attent għalihom jinkludu: ġilda pallida jew griża/blu, qtugħ ta' nifs, thossok se tistordi jew jaqbdok hass ħażin, konfużjoni, palpitazzjonijiet, jew uġiġ fis-sider. **Fittex attenzjoni medika urġenti** jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi wara li tingħata EXPAREL liposomal. Xi kultant, il-metemoglobinemija tista' tikkawża sintomi aktar serji bħal taħbit tal-qalb irregolari, aċċessjonijiet, koma u anke mewt (ara wkoll sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett).

- Kondroliżi

Il-kondroliżi (tkissir tal-qarquċa tal-ġogi tal-ghadam) ġiet innutata f'pazjenti li ngħataw infużjoni ta' anestetici lokali intra-artikolari. Exparel liposomal m'għandux jintuża għall-infużjoni intra-artikolari.

Tfal u adolexxenti

EXPAREL liposomal mhuwiex għall-użu fi tfal taħt l-età ta' 6 snin għat-tnaqqis tal-uġiġ f'feriti żgħar sa medji wara operazzjoni. Din il-medicina ma ġietx studjata f'dan il-grupp ta' età.

EXPAREL liposomal mhuwiex għall-użu fi tfal u adolexxenti taht l-età ta' 18-il sena għat-tnaqqis tal-uġiġh f'parti speċifika tal-ġisem wara operazzjoni (bħal operazzjoni tal-ġog tal-irkoppa jew tal-ispalla). Din il-medicina ma gietx studjata f'dan il-grupp ta' età.

Medicini oħra u EXPAREL liposomal

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu jew ħadt dan l-aħħar xi medicini oħra.

It-tehid ta' xi medicini flimkien jista' jkun ta' hsara. B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiehu xi waħda minn dawn li ġejjin:

- Nitrati/Nitriti - nitroglycerin, nitroprusside, nitric oxide, nitrous oxide;
- Anestetiċi lokali - benzocaine, lidocaine, bupivacaine, mepivacaine, tetracaine, prilocaine, procaine, articaine, ropivacaine;
- Anti-arritmiċi- medicini li jintużaw għall-kura ta' taħbit tal-qalb irregolari (arritmija), bħal lidocaine u mexiletine;
- Medicini kontra l-kanċer - cyclophosphamide, flutamide, rasburicase, isofamide, hydroxyurea;
- Antibijotiċi - dapsone, sulfonamides, nitrofurantoin, para-aminosalicylic acid;
- Medicini kontra l-malarja - chloroquine, primaquine, quinine;
- Antikonvulsanti - phenytoin, sodium valproate, phenobarbital;
- Medicini oħra – acetaminophen (paracetamol), metoclopramide (għal problem fl-istonku u kontra d-dardir), sulfasalazine (għal kondizzjonijiet infjammatorji), povidone iodine (antisettiku topikali).

Jekk għandek xi dubju dwar xi waħda minn dawn il-medicini, staqsi lit-tabib tiegħek.

Tqala u treddiġh

EXPAREL liposomal **MHUWIEX** rakkomandat għal nisa tqal u għal nisa li jistgħu jgħorġu tqal u li ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni. Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-infermier tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

EXPAREL liposomal jgħaddi fil-halib tas-sider f'livelli baxxi hafna u jista' jikkawża reazzjonijiet avversi serji fit-tarbija tiegħek. Staqsi lit-tabib tiegħek għal pariri qabel ma tredda' lit-tarbija tiegħek. Dan se jiddeċiedi jekk għandekx tieqaf tredda' lit-tarbija tiegħek jew jekk għandekx tingħata din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

EXPAREL liposomal jista' jaffettwa l-hila tiegħek li tħoss l-affarijiet jew li timxi b'mod normali sa 5 ijiem wara li tingħata l-medicina. M'għandekx issuq jew tuża għodda jew magni jekk ikollok xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji.

EXPAREL liposomal fih sodium

Din il-medicina fiha 21 mg ta' sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) f'kull kunjett ta' 10 mL, u 42 mg f'kull kunjett ta' 20 mL. Dan huwa ekwivalenti għal 1.1 % u 2.1 %, rispettivament, tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

3. Kif se tingħata EXPAREL liposomal

EXPAREL liposomal se jingħatalek mit-tabib tiegħek waqt l-operazzjoni tiegħek.

Id-doża rakkomandata li se tinghata se tiġi deċiża mit-tabib tiegħek. Din se tiddependi mit-tip ta' serħan mill-uġiġh li għandek bżonn u l-parti ta' ġismek li l-mediċina se tiġi injettata fiha. Tiddependi wkoll fuq id-daqs tas-sit kirurġiku u l-kundizzjoni fiżika tiegħek.

EXPAREL liposomal se jinghatalek bħala injezzjoni. It-tabib tiegħek se jinjetta EXPAREL liposomal f'wieħed mill-postijiet li ġejjin:

- is-sit tal-operazzjoni;
- qrib in-nervi li jformu l-parti tal-ġisem fejn tkun saret l-operazzjoni.

Jekk tinghata EXPAREL liposomal aktar milli suppost

EXPAREL liposomal huwa maħsub għall-użu minn tobbja mharrġa li jiċċekkjaw il-pessjoni tad-demmi, ir-rata tat-taħbit tal-qalb, ir-rata tat-tehid tan-nifs, l-istat ta' kożjenza tiegħek u jimmonitorjawk għal kwalunkwe sinjal li jindika li inti rċevejt wisq bupivacaine wara li tkun inghatajt EXPAREL liposomal.

Fittex attenzjoni medika urġenti jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji ta' hawn taħt wara li tinghata EXPAREL liposomal (ara wkoll sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett). Dawn huma sinjali li rċevejt wisq bupivacaine.

- aċċessjonijiet (konvulżjonijiet);
- telfien mis-sensi;
- tħossok bla kwiet jew anzjuż/a;
- diffikultà biex titkellem;
- tħossok stordut/a jew se tistordi;
- tħossok se titqalla' jew tkun fil-fatt imqalla';
- tnemnim u tingiż fil-ħalq u fix-xofftejn;
- bidliet fil-vista, smiġh, jew toġhma;
- roġħda jew kontrazzjonijiet;
- tħossok imħeddli/imħeddla, konfuż/a jew mhux attent/a għal kollox;
- zieda jew tnaqqis fil-pessjoni tad-demmi;
- zieda jew tnaqqis fir-rata ta' taħbit tal-qalb.

Jekk tinsa tiehu doża ta' EXPAREL liposomal

Mhux probabbli li tinsa tiehu doża. EXPAREL liposomal se jinghatalek mit-tabib tiegħek darba biss (waqt l-operazzjoni tiegħek).

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Fittex attenzjoni medika urġenti jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin li kienu rrapportati bl-użu ta' anestetici lokali oħra (ara sezzjoni 2):

- taħbit tal-qalb mhux normali/irregolari, pressjoni tad-demmi baxxa, hażen hażin, sturdament jew sensazzjoni ta' sturdament, għeja, qtugħ ta' nifs, uġiġh fis-sider, arrest kardijaku (sintomi ta' reazzjoni kardjovaskulari).
- Irrekwitezza, ansjetà, diskors li ma jinftehimx, sensazzjoni ta' sturdament, tħossok se titqalla' (nawsja) jew tkun fil-fatt imqalla' (rimettar), tnemnim u tingiż fil-ħalq u fix-xofftejn; toġhma

metallika, tinnitus (jiġifieri tisfir fil-widnejn), sturdament, vista mċajpra, roġha, kontrazzjonijiet tal-muskoli, dipressjoni, nġhas, aċċessjonijiet (sintomi ta' reazzjoni tas-sistema nervuża ċentrali).

- horriqija jew raxx tal-ġilda, nefha madwar l-ġhajnejn, il-wiċċ, ix-xofftejn, il-ħalq jew il-ġriżmejn, qtugħ ta' nifs jew diffikultà biex tieħu n-nifs, taħbit mgħaġġel tal-qalb, tħossok se titqalla' jew tkun fil-fatt imqalla', tħossok stordut jew ħass ħażin, jew deni (sintomi ta' reazzjoni allergika).
- ġilda pallida jew griża/blu, qtugħ ta' nifs, tħossok se tistordi jew iħossok ħażin, konfużjoni, palpitazzjonijiet, uġiġħ fis-sider, taħbit tal-qalb irregolari, aċċessjonijiet, jew koma (sintomi ta' metemoglobinemija).

Effetti sekondarji oħra jistgħu jinkludu:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- bidla fis-sens tat-togħma;
- stitikezza;
- tħossok se titqalla' jew tkun fil-fatt imqalla';
- telf ta' sensazzjoni fil-ħalq.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- tħoss is-sħana;
- tbengil jew waqgħat ġenerali;
- riżultati mhux normali tat-testijiet tad-demmi;
- uġiġħ fil-ġogi;
- tnaqqis fil-mobilità jew movimenti tal-ġisem involontarji/mhux ikkontrollati;
- korrimment, uġiġħ, spażmi, kontrazzjonijiet jew dgħufija fil-muskoli;
- sensazzjoni ta' ħruq;
- uġiġħ ta' ras;
- telf ta' sensazzjoni;
- ġilda bil-ħakk jew irritazzjoni tal-ġilda.

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1 000):

- skumdità addominali, nefha jew indigestjoni;
- dijarea;
- ħalq xott, diffikultà jew uġiġħ meta tibla';
- ħakk fil-ħalq;
- bżiq eċċessiv fil-ħalq;
- tertir ta' bard;
- uġiġħ (fl-addome, fis-sit tal-ferita, fil-muskoli, fl-irqiq ta' bejn il-koxxa u ż-żaqq, fl-idejn jew fis-saqajn);
- nefha fl-ġhekiesi, fis-saqajn, fir-riglejn jew fil-ġogi;
- ebusija fil-ġogi;
- ECG mhux normali;
- demm frisk li jgħaddi mill-anus, normalment mal-ippurgar;
- tħossok għajjen/a;
- paralizi parzjali;
- diffikultà biex tieħu n-nifs;
- ħmura tal-ġilda jew madwar is-sit tal-ferita;
- kumplikazzjonijiet (eż. ħmura, nefha, uġiġħ) fis-sit tal-ferita;
- għaraq eċċessiv;

- tibdil fil-kulur tad-dwiefer.

Mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli):

- inkapaċità li tgħaddi l-awrina (jiġifieri li tbattal il-bużżieqa tal-awrina kompletament jew parzjalment);
- Exparel liposomal ma jaħdimx.

Xi whud mill-effetti sekondarji ta' hawn fuq jistgħu jidhru aktar ta' spiss fi tfal u adoloxxenti ta' 6 snin jew akbar.

Effetti sekondarji oħra li dehru fit-tfal u l-adoloxxenti ta' 6 snin jew akbar

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- anemija

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- sensazzjoni ta' tnefnim (“tingiż ta' labar”);
- telf tas-smiġh;
- nifs mgħaġġel;
- dewmien fl-irkupru mill-anestesija.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen EXPAREL liposomal

Żomm din il-medicina fejn ma tidhrix u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kunjett wara “JIS”. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C). Tagħmlux fil-friża.

EXPAREL liposomal jista' jinħażen ukoll f'temperatura ambjentali (taħt 25°C) sa 30 jum f'kunjetti ssiġillati u mhux miftuħa. Il-kunjetti m'għandhomx jerġgħu jitpoġġew fil-friġġ.

Wara l-ewwel ftuħ

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ta' EXPAREL liposomal miġbud mill-kunjetti u ttrasferit f'siringi tal-polypropylene ntweriet għal 48 siegħa meta jinħażen fi friġġ (2°C sa 8°C), jew 6 sigħat meta jinħażen f'temperatura ambjentali (taħt 25°C). Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-hinjiet tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u m'għandhomx ikunu itwal minn 24 siegħa f'2°C sa 8°C diment li l-ftuħ ikun sar f'kundizzjonijiet asettingati u vvalidati.

Wara d-dilwizzjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ta' EXPAREL liposomal meta mħallat ma' formulazzjonijiet ta' bupivacaine oħrajn intweriet għal 24 siegħa f'temperatura ambjentali (taħt 25 °C). Meta jithallat ma' 9 mg/mL (0.9 %) klorur tas-sodju jew soluzzjoni lactated ta' Ringer, l-istabbiltà kimika u fiżika fl-użu ntweriet għal erba' sigħat meta jinħażen fil-friġġ (2 °C sa 8 °C) u f'temperatura ambjentali (taħt 25 °C). Mil-lat mikrobijoloġiku, sakemm il-metodu ta' dilwizzjoni ma jipprekludix ir-riskju ta'

kontaminazzjoni mikrobjali, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-hinjiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih EXPAREL liposomal

Is-sustanza attiva hi bupivacaine. Kull mL fih 13.3 mg ta' bupivacaine f' dispersjoni lipożomali għall-injezzjoni li terhi l-medicina bil-mod.

Kull kunjett ta' dispersjoni għall-injezzjoni li terhi l-medicina bil-mod ta' 10 mL fih 133 mg bażi libera ta' bupivacaine.

Kull kunjett ta' dispersjoni għall-injezzjoni li terhi l-medicina bil-mod ta' 20 mL fih 266 mg bażi libera ta' bupivacaine.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma dierucoylphosphatidylcholine (DEPC), dipalmitoylphosphatidylglycerol (DPPG), kolesterol għal użu parenterali, tricapylin, sodium chloride, phosphoric acid u ilma għall-injezzjoni.

Kif jidher EXPAREL liposomal u l-kontenut tal-pakkett

EXPAREL liposomal huwa dispersjoni għall-injezzjoni li terhi l-medicina bil-mod ta' lewn abjad għal abjad jagħti fil-griz.

Dan jiġi f' kunjetti tal-ħġieġ ta' 10 mL jew 20 mL, li jintużaw darba biss, b'tapp tal-lastiku butyl griz miksi b' ethylenetetrafluoroethylene, u b'sigill flip li jiċcarrat tal-aluminju/polypropylene.

Kull pakkett fih 4 jew 10 kunjetti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Pacira Ireland Ltd
Unit 13
Classon House
Dundrum Business Park
Dundrum,
Dublin 14
D14W9Y3
L-Irlanda

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professionisti tal-kura tas-saħħa biss:

Importanti: Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) qabel tużah.

Kull kunjett ta' EXPAREL liposomal huwa għal użu ta' darba biss.

Il-kunjetti mhux miftuħa ta' EXPAREL liposomal għandhom jitpoġġew fil-frigġ bejn 2°C sa 8°C. EXPAREL liposomal m'għandux jiġi ffrizati.

Il-kunjetti ssiġillati u mhux miftuħa ta' EXPAREL liposomal jistgħu jinħażnu wkoll f' temperatura ambjentali (taħt 25°C) sa 30 jum. Il-kunjetti m'għandhomx jergħu jitpoġġew fil-frigġ.

Wara l-ewwel ftuħ

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ta' EXPAREL liposomal miġbud mill-kunjetti u ttrasferit f' siringi tal-polypropylene ntweriet għal 48 siegħa meta jinħażen fi frigġ (2°C sa 8°C), jew 6 sigħat meta jinħażen f' temperatura ambjentali (taħt 25°C). Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatement. Jekk ma jintużax immedjatement, il-hinijiet tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u m'għandhomx ikunu itwal minn 24 siegħa f' 2°C sa 8°C diment li l-ftuħ ikun sar f' kondizzjonijiet asettiċi kkontrollati u vvalidati.

Wara d-dilwizzjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ta' EXPAREL liposomal meta mħallat ma' formulazzjonijiet ta' bupivacaine oħrajn intweriet għal 24 siegħa f' temperatura ambjentali (taħt 25 °C). Meta jithallat ma' 9 mg/mL (0.9 %) klorur tas-sodju jew soluzzjoni lactated ta' Ringer, l-istabbiltà kimika u fiżika fl-użu ntweriet għal erba' sigħat meta jinħażen fil-frigġ (2 °C sa 8 °C) u f' temperatura ambjentali (taħt 25 °C). Mil-lat mikrobijoloġiku, sakemm il-metodu ta' dilwizzjoni ma jipprekludix ir-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, il-prodott għandu jintuża immedjatement. Jekk ma jintużax immedjatement, il-hinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

Il-kunjetti ta' EXPAREL liposomal għandhom jiġu spezzjonati viżwalment qabel l-ġhoti. Il-kunjetti għandhom jinqalbu bil-mod ta' taħt fuq biex il-partikuli jergħu jiġu sospiżi fid-dispersjoni immedjatement qabel ma jsir ġbid mill-kunjett. Jista' jkun hemm bżonn li jinqueleb rasu 'l isfel iktar minn darba waħda jekk il-kontenut tal-kunjett ikun qagħad.

EXPAREL liposomal huwa maħsub għall-ġhoti ta' doża waħda biss. Id-doża massima ma għandhiex taqbeż 266 mg (20 mL). Id-doża rakkomandata għall-infiltrazzjoni lokali hija bbażata fuq id-daqs tas-sit kirurġiku, il-volum meħtieġ biex ikopri l-parti u l-fatturi individwali tal-pazjenti li jistgħu jaffettwaw is-sigurtà ta' anestetiku lokali ta' amide (ara l-SmPC sezzjoni 4.2).

EXPAREL liposomal jista' jingħata fid-dispersjoni lesta għall-użu jew dilwit għal konċentrazzjoni sa 0.89 mg/mL (jiġifieri, dilwizzjoni ta' 1:14 bil-volum) b'9 mg/ml (0.9%) sodium chloride jew soluzzjoni lactated ta' Ringer. EXPAREL liposomal ma għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħra, u lanqas ma għandu jiġi dilwit bl-ilma jew b'sustanzi ipotoniċi oħra peress li dan jirriżulta fi tfixkil tal-partikuli lipożomali.

EXPAREL liposomal huwa preparazzjoni lipożomali u ma għandux jintuża b'mod alternat ma' kwalunkwe formulazzjoni oħra ta' bupivacaine. Bupivacaine hydrochloride (formulazzjonijiet li jerħu l-medicina b'mod immedjat) u EXPAREL liposomal jistgħu jingħataw simultanament fl-istess siringa sakemm il-proporzjon tad-doża tas-soluzzjoni ta' bupivacaine għal EXPAREL liposomal ma jaqbiżx 1:2. L-ammont totali ta' bupivacaine HCl u EXPAREL liposomal li jingħataw flimkien m'għandux jaqbeż 400 mg ekwivalenti ta' bupivacaine HCl fl-adulti. L-ammont ta' bupivacaine f' EXPAREL liposomal huwa espress bħala l-bażi libera ta' bupivacaine, għalhekk, meta tiġi kkalkulata d-doża totali ta' bupivacaine għall-ġhoti flimkien, l-ammont ta' bupivacaine minn EXPAREL liposomal

għandu jiġi kkonvertit għall-ekwivalenti ta' bupivacaine HCl billi d-doża ta' EXPAREL liposomal tiġi mmultiplikata b'fattur ta' 1.128.

Hija rakkomandata l-kawtela meta EXPAREL liposomal u bupivacaine HCl jingħataw flimkien, partikolarment meta jsir għoti ġo partijiet vaskulari hafna fejn huwa mistenni assorbiment sistemiku oġhla (ara l-SmPC sezzjoni 4.4).

L-għoti ta' EXPAREL liposomal jista' jsegwi l-għoti ta' lidocaine wara dewmien ta' 20 minuta jew aktar.

Meta jiġi applikat antisettiku topikali bħal povidone iodine, is-sit għandu jithalla jinxef qabel ma EXPAREL liposomal jingħata fis-sit. EXPAREL liposomal ma għandux jithalla jiġi f'kuntatt ma' antisettici bħal povidone iodine f'soluzzjoni.

EXPAREL liposomal għandu jiġi injettat bil-mod (ġeneralment minn 1 sa 2 mL kull injezzjoni) permezz ta' labra b'gejġ ta' 25 jew akbar. Is-sit kirurġiku għandu jiġi aspirat b'mod frekwenti, meta jkun klinikament xieraq, waqt l-għoti biex isir iċċekkjar għad-demmi u jitnaqqas ir-riskju ta' injezzjoni intravaskulari aċċidentali.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.