

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml depotinjeksjonsvæske, dispersjon
EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml depotinjeksjonsvæske, dispersjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder 13,3 mg bupivakain i en multivesikulær liposomal dispersjon.

Hvert hetteglass på 10 ml med depotinjeksjonsvæske, dispersjon inneholder 133 mg bupivakain.

Hvert hetteglass på 20 ml med depotinjeksjonsvæske, dispersjon inneholder 266 mg bupivakain

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

- Hvert hetteglass på 10 ml inneholder 21 mg natrium.
- Hvert hetteglass på 20 ml inneholder 42 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotinjeksjonsvæske, dispersjon.

Hvit til off-white vandig liposomal dispersjon.

Depotinjeksjonsvæsken, dispersjon har en pH på mellom 5,8 og 7,8 og er isoton (260–330 mOsm/kg).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

EXPAREL liposomal er indisert (se pkt. 5.1):

- hos voksne som brakial plexusnerveblokkade eller femoralnerveblokkade til behandling av postoperativ smerte.
- hos voksne og barn i alderen 6 år og eldre som feltblokkade til behandling av somatisk postoperativ smerte fra små til middels store kirurgisår.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjon av EXPAREL liposomal skal utføres av personell med egnet opplæring samt i et miljø hvor egnet gjenopplivingsutstyr er tilgjengelig, slik at pasienter som viser tegn til nevrologisk toksisitet eller kardiotoksisitet, kan behandles omgående.

Dosering

Anbefalt dose av EXPAREL liposomal hos voksne og barn i alderen 6 år og eldre er basert på følgende faktorer:

- Størrelsen på kirugistedet
- Nødvendig volum for å dekke området
- Individuelle pasientfaktorer

Maksimal dosering på 266 mg (20 ml uførtynnet legemiddel) skal ikke overskrides.

Feltblokkade (infiltrering rundt små til middels store kirurgisår)

- Hos pasienter som gjennomgikk bunionektomi, ble 106 mg (8 ml) EXPAREL liposomal administrert. 7 ml ble infiltrert i vevet rundt osteotomien og 1 ml ble infiltrert i subkutant vev.
- Hos pasienter som gjennomgikk hemoroidektomi ble 266 mg (20 ml) EXPAREL liposomal fortynnet med 10 ml natriumklorid løsning til en løsning på til sammen 30 ml. Løsningen ble delt i seks like deler på 5 ml og injisert ved å visualisere en urskive på endetarmsåpningen, for så å sakte infiltrere en del (5 ml) til hvert av partallene for å skape en feltblokkade.
- Hos pediatriske pasienter i alderen 6 år og eldre bør EXPAREL liposomal administreres i en dose på opptil 4 mg/kg (maksimum oversteg ikke 266 mg). EXPAREL liposomal kan enten administreres «som den er» eller utvides med vanlig (0,9 %) natriumkloridløsning for å øke volumet opp til en sluttkonsentrasjon på 0,89 mg/ml (dvs. 1:14 volumfortynning). Totalt ekspansjonsvolum er avhengig av snittlengde. Det gis eksempler i punkt 6.6.

Perifer nerveblokkade (store nerver, f.eks. femoral og brakial plexus)

- Hos pasienter som gjennomgikk total kneartroplastikk (TKA) ble 266 mg (20 ml) EXPAREL liposomal administrert som femoral nerveblokkade.
- Hos pasienter som gjennomgikk total skulderartroplastikk eller rotator cuff-reparasjon, ble 133 mg (10 ml) EXPAREL liposomal fortynnet med 10 ml natriumklorid løsning til en løsning på til sammen 20 ml og administrert som brakial plexusnerveblokkade.

Samtidig administrasjon med andre lokalanestetika

De toksiske effektene av lokalanestesi er additive og samtidig administrasjon av disse, der det tas hensyn til dosen av lokalanestetikumet og den forlengede farmakokinetiske profilen til EXPAREL liposomal, bør brukes med forsiktighet, inkludert overvåking for nevrologiske og kardiovaskulære effekter relatert til systemisk toksisitet av lokalanestesen. Se pkt. 4.5.

EXPAREL liposomal er et liposomalt preparat og er ikke byttbar med andre legemiddelformer av bupivakain. Bupivakainhydroklorid (legemiddelformer med umiddelbar frisetting) og EXPAREL liposomal kan administreres samtidig i samme sprøyte så lenge forholdet mellom milligramdosen av bupivakainløsning og EXPAREL liposomal ikke overskrider 1:2. Ved tilberedning av løsningen må den samlede mengden bupivakain som benyttes (EXPAREL liposomal + bupivakainhydroklorid), ikke overskride 400 mg ekvivalenter av bupivakainhydroklorid hos voksne. Du finner mer informasjon i pkt. 4.4.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter (65 år og eldre)

Forsiktighet skal utvises ved valg av doses av EXPAREL liposomal hos eldre pasienter, da bupivakain er kjent for i betraktelig grad å utskilles i nyrene. Risiko for toksiske reaksjoner på bupivakain kan være større hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ingen dosejustering er nødvendig, men større sensitivitet hos enkelte eldre pasienter kan ikke utelukkes (se pkt. 5.1 og 5.2).

Risikoen for fall kan øke hos eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Bupivakain eller dets metabolitter utskilles i betraktelig grad i nyrene. Risiko for toksiske reaksjoner kan være større hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Nedsatt nyrefunksjon bør vurderes ved valg av dose av EXPAREL liposomal (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Bupivakain metaboliseres av leveren. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår 5–6) eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh-skår 7–9). Det foreligger utilstrekkelige data til å kunne anbefale bruk av EXPAREL liposomal til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-skår ≥ 10) (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

EXPAREL liposomal kan administreres til pediatriske pasienter i alderen 6 år og eldre i en dose på 4 mg/kg (maksimum oversteg ikke 266 mg) for bruk som en feltblokk i enkeltdose til behandling av somatisk postoperativ smerte fra små- til mellomstore operasjonssår.

Sikkerhet og effekt av EXPAREL liposomal har ennå ikke blitt fastslått for administrering som feltblokk hos barn i alderen 1 og opptil 6 år, og heller ikke som nerveblokk hos barn i alderen 1 opptil 18 år. Det finnes ingen tilgjengelige data.

EXPAREL liposomal skal ikke anvendes til barn under 1 år, fordi nyfødte og spedbarn har nedsatt evne til å metabolisere anestetika på grunn av sitt umodne leversystem.

Administrasjonsmåte

EXPAREL liposomal skal kun administreres ved infiltrasjon eller perineural bruk.

EXPAREL liposomal er bare beregnet til enkeltdoseadministrasjon.

EXPAREL liposomal bør injiseres sakte (vanligvis 1 til 2 ml per injeksjon) med hyppig aspirasjon når klinisk egnet, for å sjekke for blod og minimere risikoen for utilsiktet intravaskulær injeksjon.

EXPAREL liposomal administreres med en kanyler på 25 gauge eller større for å opprettholde den strukturelle integriteten til de liposomale bupivakainpartiklene.

For instruksjoner om tilberedning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Overfølsomhet overfor lokale anestetika av amidtype.
- Obstetriske paracervikal anestesi på grunn av risiko for føtal bradykardi eller dødsfall.
- Intravaskulær administrasjon.
- Intraartikulær administrasjon (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Effekt og sikkerhet har ikke blitt fastslått for større abdominale, vaskulære og torakaleoperasjoner.

Toksiske reaksjoner (LAST, local anaesthetic systemic toxicity)

Da det finnes en potensiell risiko for alvorlig livstruende bivirkninger forbundet med administrasjon av bupivakain, skal legemiddel som inneholder bupivakain, administreres av personell med egent opplæring samt i et miljø hvor utstyr er tilgjengelig for omgående å kunne behandle pasienter som viser tegn til nevrologisk toksisitet eller kardiotoxiskitet.

Etter injeksjon av bupivakain skal pasienten overvåkes nøye og kontinuerlig for kardiovaskulære og respiratoriske (tilstrekkelig ventilasjon) vitale tegn og bevissthetstilstand. Uro, angst, usammenhengende tale, ørhet, nummenhet og prikking i munnen og leppene, metallisk smak, tinnitus, svimmelhet, uklart syn, tremor, rykninger, depresjon eller dødsighet kan være tidlige varselstegn på toksisitet i sentralnervesystemet.

Toksiske blodkonsentrasjoner av lokalanestetika undertrykker hjertets ledningsevne og eksitabilitet, som kan føre til atrioventrikulær blokkade, ventrikkelarytmi og hjertestans, som kan være dødelig. I tillegg undertrykker toksiske lokale blodkonsentrasjoner av anestesimidler hjertets kontraktilitet og forårsaker perifer vasodilatasjon, noe som fører til redusert minuttvolum og arterieblodtrykk.

Akutte nødstilfeller på grunn av nevrologisk eller kardiovaskulær toksisitet fra lokalanestetika er vanligvis relatert til høye plasmakonsentrasjoner under terapeutisk bruk av lokalanestetika eller på grunn av utilsiktet intravaskulær injeksjon av lokalanestesiløsning (se pkt. 4.3 og 4.9).

Injeksjon av multiple doser bupivakain og andre preparater som inneholder amider, kan forårsake signifikante økninger i plasmakonsentrasjonen for hver gjentatte dose på grunn av sakte akkumulering av virkestoffet eller dets metabolitter på grunn av sakte metabolsk nedbryting. Toleransen for forhøyede blodkonsentrasjoner varierer med pasientens status.

Potensielle tilfeller av LAST er observert etter markedsføring. Selv om registrert tid før begynnende effekt i majoriteten av tilfellene ble observert under 1 time fra administrasjon av EXPAREL liposomal, ble det rapportert om et lite antall med tid før begynnende effekt på over 24 timer. Det er ikke påvist noen sammenheng mellom tilfeller av potensiell LAST og kirurgisk prosedyre eller administrasjonsvei for EXPAREL liposomal, men ny dosering med EXPAREL liposomal, overdose eller samtidig bruk av andre lokalanestetika kan øke risikoen for LAST (se pkt. 4.5).

Nevrologiske effekter

Reaksjonene i sentralnervesystemet er karakterisert ved eksitasjon og/eller depresjon. Uro, angst, svimmelhet, tinnitus, uklart syn eller tremor kan oppstå, og muligens føre til kramper. Eksitasjon kan imidlertid være forbigående eller fraværende, med depresjon som første manifestering av en bivirkning. Det kan raskt følges av døsighet som går over i bevisstløshet og respirasjonsstans. Andre effekter i sentralnervesystemet kan omfatte kvalme, oppkast, frysninger og sammentrekning av pupillene. Forekomsten av kramper forbundet med bruk av lokalanestetika varierer med prosedyren som brukes og total administrert dose.

Nevrologiske effekter etter feltblokkade kan omfatte vedvarende anestesi, parestesi, svekkelse og paralyse, som alle kan ha sakte, ufullstendig eller ingen tilfriskning.

Kardiovaskulær funksjonsnedsettelse

Bupivakain bør også brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt kardiovaskulær funksjon, fordi de kan ha mindre evne til å kompensere for funksjonsendringer forbundet med forlenget atrioventrikulær ledningsevne forårsaket av disse legemidlene.

Nedsatt leverfunksjon

Bupivakain metaboliseres i leveren, derfor bør det brukes med forsiktighet hos pasienter med leversykdommer. Pasienter med alvorlig leversykdom har større risiko for å utvikle toksiske plasmakonsentrasjoner på grunn av sin manglende evne til å metabolisere lokalanestetika på normal måte. Økt overvåking for systemisk toksisitet av lokalanestesi bør vurderes hos pasienter med moderat til alvorlig leversykdom (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Bare 6 % av bupivakain skilles ut uendret i urinen. Bupivakainmetabolitter er påvist å utskilles i omfattende grad i nyrene. Utskillingen i urinen påvirkes av gjennomstrømningen og av pH-nivået i urinen. Når urinen blir surere, øker nyrenes eliminering av lokalanestetika. Forskjellige farmakokinetiske parametere på lokalanestetika kan endres signifikant av forekomst av nyresykdom, faktorer som påvirker pH-nivået i urinen og blodgjennomstrømningen i nyrene. Derfor kan risikoen for toksiske reaksjoner på dette legemidlet være større hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Allergiske reaksjoner

Reaksjoner av allergisk type kan i sjeldne tilfeller oppstå som et resultat av overfølsomhet for lokalanestesimidlet eller andre hjelpestoffer i formuleringen. Disse reaksjonene karakteriseres ved tegn som urtikaria, pruritus, erytem, angionevrotisk ødem (inkludert laryngealt ødem), takykardi, nysing, kvalme, oppkast, svimmelhet, synkope, kraftig svetting, forhøyet temperatur og muligens anafylaktoidlignende symptomer (inkludert alvorlig hypotensjon). Det er rapportert om krysssensitivitet innenfor gruppen av lokalanestetika av amidtype. Allergiske symptomer bør behandles symptomatisk.

Kondrolyse

Intraartikulære infusjoner av lokalanestetika, inkludert EXPAREL liposomal, etter artroskopiske og andre kirurgiske prosedyrer er kontraindisert (se pkt. 4.3). Det har vært rapportert om kondrolyse hos pasienter som får slike infusjoner.

Methemoglobinemi

Tilfeller av methemoglobinemi er rapportert i forbindelse med bruk av lokalanestetika. Selv om alle pasienter har risiko for methemoglobinemi, er spedbarn under 6 måneder og pasienter med glukose-6-fosfatdehydrogenasemangel, medfødt eller idiopatisk methemoglobinemi, nedsatt hjerte- eller lungefunksjon eller samtidig eksponering for oksiderende midler eller deres metabolitter (se pkt. 4.5), mer mottakelige for utvikling av kliniske manifestasjoner av lidelsen. Hvis lokalanestetika må brukes til disse pasientene, anbefales nøye overvåking for symptomer og tegn på methemoglobinemi.

Tegn og symptomer på methemoglobinemi kan oppstå umiddelbart eller forsinket noen timer etter eksponering og er karakterisert av en cyanotisk hudmisfarging og unormal farging av blodet. Methemoglobinnivået kan fortsette å stige; derfor er umiddelbar behandling nødvendig for å unngå mer alvorlige bivirkninger i sentralnervesystemet og kardiovaskulært, inkludert anfall, koma, arytmi og død. Bruken av bupivakain skal seponeres. Det samme skal bruken av alle andre oksiderende legemidler. Avhengig av alvorlighetsgraden av symptomene kan pasientene reagere på støttende behandling (dvs. oksygenterapi, hydrering). Mer alvorlige symptomer kan kreve behandling med metylenblått, utskiftningstransfusjon eller hyperbar oksygen.

Advarsler og forsiktighetsregler som gjelder spesielt for EXPAREL liposomal

Forskjellige formuleringer av bupivakain er ikke bioekvivalente, selv om milligramdosen er den samme. Det er derfor ikke mulig å konvertere dosering fra andre formuleringer av bupivakain til EXPAREL liposomal og omvendt. Må ikke byttes med andre legemidler som inneholder bupivakain.

En bør utvise forsiktighet ved samtidig administrasjon av EXPAREL liposomal og bupivakainhydroklorid, særlig ved administrasjon til sterkt vaskulariserte områder, der høyere systemisk absorpsjon forventes. Blanding av EXPAREL med annen lokalbedøvelse er ikke studert på barn og anbefales ikke.

Bruk av EXPAREL liposomal etterfulgt av andre bupivakainformuleringer er ikke studert ved kliniske studier. Basert på den kliniske situasjonen kan imidlertid bupivakainhydroklorid administreres, hvis en tar hensyn til de relevante farmakokinetiske profilene og den individuelle pasienten. Som for alle lokalanestetika må legene evaluere risikoen for systemisk toksisitet av lokalanestesi basert på total dose med tanke på administrasjonstid.

EXPAREL liposomal har ikke vært evaluert for følgende typer bruk, og derfor er det ikke anbefalt for disse typene analgesi eller administrasjonsveier:

- epidural
- intratekal

EXPAREL liposomal er ikke anbefalt til bruk som en femoral nerveblokkade hvis tidlig mobilisering og ambulering er en del av pasientens tilfriskningsplan (se pkt. 4.7). Sensorisk og/eller motorisk tap kan oppstå ved bruk av EXPAREL liposomal, men dette er midlertidig, og grad av tap og varighet varierer avhengig av injeksjonssted og administrert dose. Som påvist ved kliniske studier, kan alle midlertidige sensoriske og/eller motoriske tap vare i opptil 5 dager.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Natrium

Dette legemidlet inneholder 21 mg natrium per hetteglass på 10 ml og 42 mg natrium per hetteglass på 20 ml. Dette tilsvarer henholdsvis 1,1 % og 2,1 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Bruk av EXPAREL liposomal sammen med andre lokalanestetika

Det skal tas hensyn til den totale bupivakaineksponeeringen dersom andre lokalanestetika administreres innenfor 96 timer etter administrasjon av EXPAREL liposomal.

EXPAREL liposomal må brukes med forsiktighet hos pasienter som får andre lokalanestetika eller virkestoffer som strukturelt sett ligner lokalanestetika av amidtype, f.eks. visse antiarytmika, som lidokain og meksiletin, siden de systemiske toksiske effektene er additive.

Andre bupivakainlegemidler

Effekten av farmakokinetiske og/eller fysisk-kjemiske egenskaper av EXPAREL liposomal når det administreres samtidig med bupivakainhydroklorid er konsentrasjonsavhengig. Derfor kan bupivakainhydroklorid administreres samtidig i samme sprøyte, så lenge forholdet mellom milligramdosen av bupivakainhydroklorid-løsningen og EXPAREL liposomal ikke overskrider 1:2. Den samlede mengden bupivakainhydroklorid og EXPAREL liposomal som administreres samtidig, bør ikke overskride 400 mg ekvivalenter av bupivakainhydroklorid hos voksne (se pkt. 4.4 og 6.6).

Lokalanestetika som ikke inneholder bupivakain

EXPAREL liposomal skal kun blandes med bupivakain, da tilsetning av lidokain, ropivakain eller mepivakain forårsaker en umiddelbar frigiving av bupivakain fra de multivesikulære liposomene til legemiddelfrisetningssystemet. Når EXPAREL liposomal blandes med lidokain, bindes lidokain til liposomene som medfører en umiddelbar fortrenning og frisetning av bupivakain. Denne fortrenningen kan forhindres ved å sikkerstille at EXPAREL liposomal administreres minst 20 minutter etter administrasjon av lidokain. Det finnes ingen data som støtter administrasjon av andre lokalanestetika før administrasjon av EXPAREL liposomal.

Oksiderende legemidler

Pasienter som får administrert lokalanestesi, kan ha økt risiko for å utvikle methemoglobinemi når de samtidig eksponeres for følgende oksiderende legemidler:

- Nitrate/nitritter - nitroglyserin, nitroprussid, nitrogenoksid, dinitrogenoksid
- Lokalanestetika - benzokain, lidokain, bupivakain, mepivakain, tetrakain, prilokain, prokain, artikain, ropivakain
- Antineoplastiske legemidler – cyklofosamid, flutamid, rasburikase, isofamid, hydroksyurea
- Antibiotika - dapson, sulfonamider, nitrofurantoin, para-aminosalisylsyre
- Antimalariamidler - klorokin, primakin
- Antikonvulsiva - fenytoin, natriumvalproat, fenobarbital
- Andre legemidler - acetaminofen, metoklopramid, sulfalegemidler (f.eks. sulfasalazin), kinin

Andre legemidler

Når et topisk antiseptisk middel som povidoniod påføres, skal stedet få tørke før EXPAREL liposomal administreres. EXPAREL liposomal skal ikke komme i kontakt med antiseptika, som povidoniodoppløsning (se også pkt. 6.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av bupivakain hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3). EXPAREL liposomal er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Bupivakain og dets metabolitt, pipekoloksyloid, gjenfinnes i morsmelk i lavt nivå. Det foreligger ingen tilgjengelig informasjon om effektene av legemidlet på spedbarn som ammes, eller effekten av legemidlet på melkeproduksjonen. På grunn av potensialet for alvorlige bivirkninger hos spedbarn som ammes, og tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med EXPAREL liposomal skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det finnes ingen kliniske data om effekten av EXPAREL liposomal på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bupivakain kan ha stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasientene bør informeres på forhånd om at liposomale bupivakaindispersjoner kan forårsake midlertidig tap av følelser eller motorisk funksjon. Det potensielle sensoriske og/eller motoriske tapet ved bruk av EXPAREL liposomal er midlertidig og varierer i grad og varighet avhengig av injeksjonssted, administrasjonsvei (f.eks. feltblokade eller nerveblokade) og administrert dose, og kan vare i opptil 5 dager, som vist i kliniske studier.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De vanligste bivirkningene (≥ 5 %) som var forbundet med EXPAREL liposomal i kliniske studier, var dysgeusi (6,0 %) og oral hypestesi (6,5 %).

De viktigste bivirkningene forbundet med EXPAREL liposomal var systemisk toksiske reaksjoner. Systemisk toksiske reaksjoner oppstår vanligvis kort tid etter administrasjon av bupivakain, men kan i noen tilfeller være utsatte. Alvorlig systemisk toksisitet i sentralnervesystemet på grunn av EXPAREL liposomal kan føre til kramper ($<0,001$ % fra data etter markedsføring). Alvorlig kardiotoksisitet på grunn av EXPAREL liposomal kan føre til alvorlig dysrytmi (0,7 % ved kliniske studier), alvorlig hypotensjon (0,7 % ved kliniske studier) og/eller hjertestans ($<0,001$ % fra data etter markedsføring).

Bivirkningstabell for voksne

Bivirkningene forbundet med EXPAREL liposomal hos voksne fra kliniske studier og overvåking etter markedsføring er presentert nedenfor i tabell 1, i henhold til MedDRAs organklassesystem og etter frekvens. Frekvensene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $<1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $<1/1\ 000$), svært sjeldne ($<1/10\ 000$), ikke kjent

(kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Bivirkningstabell for voksne

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Overfølsomhet
Psykiatriske lidelser	Sjeldne	Forvirring, angst
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Dysgeusi
	Mindre vanlige	Motorisk dysfunksjon, sensorisk tap, svimmelhet, søvnighet, hypestesi, svie, hodepine
	Sjeldne	Synkope, monoplegi, presynkope, letargi
	Ikke kjent	Anfall, parese
Øyesykdommer	Sjeldne	Synssvekkelse, uklart syn
Sykdommer i øre og labyrint	Sjeldne	Diplacusis
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Bradykardi, takykardi
	Sjeldne	Atrieflimmer, takyarytmi, sinustakykardi
	Ikke kjent	Hjertestans
Karsykdommer	Mindre vanlige	Hypotensjon
	Sjeldne	Hypertensjon, rødme
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Sjeldne	Apné, hypoksi, atelektase, dyspné, orofaryngeal smerte
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Oppkast, forstoppelse, oral hypestesi, kvalme
	Sjeldne	Hematochezi, dysfagi, abdominal distensjon, mageubehag, smerter i øvre del av magen, diaré, hypersalivering, tørr munn, dyspepsi, oral pruritus, oral parestesi
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Urtikaria, generalisert pruritus, pruritus, hudirritasjon
	Sjeldne	Legemiddeleksantem, hyperhidrose, erytem, utslett, misfargede negler
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Redusert mobilitet, muskelsvekkelse, muskelspasmer, muskelrykninger, artralgi
	Sjeldne	Hovne ledd, smerter i lysken, stive ledd, muskel/skjelett-smerte i brystet, smerter i ekstremitetene
Sykdommer i nyre- og urinveier	Ikke kjent	Urinretensjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Mindre vanlige	Pyreksi
	Sjeldne	Perifer hovenhet, ikke-kardiale brystsmerter, frysninger, varmefølelse, smerter på injeksjonsstedet, smerter
	Ikke kjent	Manglende effekt
Undersøkelser	Mindre vanlige	Økt kreatininnivå i blodet, økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase
	Sjeldne	Forhøyet ST-segment på elektrokardiogram, økt leverenzymnivå, økt antall hvite blodceller
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Mindre vanlige	Kontusjon, ødem etter inngrepet, fall
	Sjeldne	Muskelskade, serom, sårkomplikasjoner, erytem på innsnittstedet, smerter under inngrepet
	Ikke kjent	Systemisk toksisitet av lokalanestesi (LAST)

Bivirkningstabell for pediatrik populasjon

Bivirkningene forbundet med EXPAREL liposomal hos pediatrike pasienter fra kliniske studier og overvåking etter markedsføring er presentert nedenfor i tabell 2, i henhold til MedDRAs organklasser og etter frekvens. Frekvensene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2 Bivirkningstabell for barn

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige	Overfølsomhet
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Angst
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hypoestesi, parestesi, brennende følelse, svimmelhet, dysgeusi og synkope
	Ikke kjent	Søvnighet
Øyesykdommer	Vanlige	Synssvekkelse, uklart syn
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Hypoakusis
Hjertesykdommer	Svært vanlige	Takykardi
	Vanlige	Bradykardi
Karsykdommer	Svært vanlige	Hypotensjon
	Vanlige	Hypertensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Dyspné, takypné
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Oppkast, forstoppelse, kvalme
	Vanlige	Magesmerter, diaré, oral hypestesi, dyspepsi
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Pruritus
	Vanlige	Utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Muskelrykninger
	Vanlige	Muskel/skjelett-smerte i brystet, smerter i ekstremitetene, muskelsvekkelse, muskelspasmer
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Brystsmarter, pyreksi
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Vanlige	Forsinket oppvåkning fra anestesi, serom, fall
	Ikke kjent	Systemisk toksisitet av lokalanestesi (LAST)

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Klinisk presentasjon

Det er mottatt sjeldne rapporter om overdosering med EXPAREL liposomal alene eller i kombinasjon med et annet anestesimiddel. Systemiske toksiske reaksjoner, som primært omfatter sentralnervesystemet og det kardiovaskulære systemet, kan oppstå etter høye blodkonsentrasjoner av lokalanestetika. Omtrent 30 % av overdoserapportene var forbundet med bivirkninger.

Tegn og symptomer på overdose kan omfatte symptomer i sentralnervesystemet (perioral parestesi, svimmelhet, dysartri, forvirring, nedsatt bevissthetsnivå, sensoriske forstyrrelser og synsforstyrrelser og til slutt kramper) og kardiovaskulære effekter (fra hypertensjon og takykardi til myokarddepresjon, hypotensjon, bradykardi og asystole).

Håndtering av overdose av lokalanestetika

Ved første tegn på overdose av lokalanestetika skal oksygen gis.

Første skritt i håndteringen av kramper samt hypoventilasjon eller apné, består i å sikre av åpne luftveier umiddelbart samt assistert eller kontrollert ventilasjon med oksygen og et tilførselssystem som umiddelbart muliggjør et positivt luftveistrykk ved hjelp av maske. Kontroll av tilstrekkelig sirkulasjon skal utføres umiddelbart etter iverksetting av disse ventilasjonstiltakene, samtidig som det skal tas i betraktning at legemidler som brukes til å behandle kramper, noen ganger undertrykker sirkulasjonen når de administreres intravenøst. Dersom krampene vedvarer på tross av tilstrekkelig respirasjonsstøtte, og hvis sirkulasjonsstatus tillater det, kan små gradvise doser av et ultra-kortvirkende barbiturat (som tiopental eller tiamylal) eller et benzodiazepin (som diazepam) administreres intravenøst. Støttende behandling av sirkulasjonsdepresjon kan kreve administrasjon av intravenøse væsker og, når egnet, en vasopressor, som avgjørt på grunnlag av den kliniske situasjonen (for eksempel efedrin for å forsterke hjertets kontraktilitetskraft).

Hvis de ikke behandles umiddelbart, kan både kramper og kardiovaskulær depresjon føre til hypoksi, acidose, bradykardi, dysrytmi og hjertestans. Hvis hjertestans skulle oppstå, skal standard kardiopulmonal resuscitasjon igangsettes.

Endotrakeal intubering ved bruk av legemidler, kan være indisert etter innledende administrasjon av oksygen via maske hvis det oppstår problemer ved opprettholdelse av åpne luftveier, eller hvis forlenget ventilasjonsstøtte (assistert eller kontrollert) er indisert.

Lipidemulsjon er blitt brukt til behandling av noen tilfeller av overdose etter markedsføring.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Anestetika, amider, ATC-kode: N01BB01

Virkningsmekanisme

Bupivakain er kjemisk og farmakologisk relatert til lokalanestetika av amidtype. Det er en homolog av mepivakain og er kjemisk relatert til lidokain.

Lokalanestetika blokkerer dannelse og ledning av nerveimpulser, fortrinnsvis ved å øke terskelen for elektrisk eksitasjon av nerven, ved å forsinke overføringen av nerveimpulsen, og ved å redusere stigningsfrekvensen til virkningspotensialet.

Farmakodynamiske effekter

Systemisk absorpsjon av lokalanestesi skaper effekter i det kardiovaskulære systemet og sentralnervesystemet. Ved blodkonsentrasjoner oppnådd med normale terapeutiske doser og normal administrasjonsvei, er det minimale endringer i hjertets ledeevne, eksitabilitet, refraktærhet, kontraktilitet og perifer vaskulær motstand. Toksiske blodkonsentrasjoner av lokalanestetika undertrykker imidlertid hjertets ledningsevne og eksitabilitet, noe som kan føre til atrioventrikulær blokkade, ventrikkellarytmi og hjertestans, som kan være dødelig. I tillegg undertrykker toksiske lokale blodkonsentrasjoner av lokalanestesimidler hjertets kontraktilitet og forårsaker perifer vasodilatasjon, noe som fører til redusert minuttvolum og arterieblodtrykk.

Plasmanivåene av bupivakain forbundet med toksisitet kan variere. Selv om det har vært rapportert om at konsentrasjoner på 2000 til 4000 ng/ml fremkaller tidlige subjektive symptomer på bupivakaintoksitet i sentralnervesystemet, har de rapporterte symptomene på toksisitet vært på så lavt nivå som 800 ng/ml.

Klinisk effekt og sikkerhet

Kliniske studier som bekrefter effekt

Effekten av EXPAREL liposomal ble evaluert ved fire dobbeltblinde kontrollerte studier som omfattet 703 pasienter med moderate til alvorlige akutte smerter (smerteintensitet ≥ 4 på en skala fra 0 til 10). Akutte smerter ble vurdert i opptil 24 timer etter bunionektomi, 48 timer etter total skulderartroplastikk/rotator cuff-reparasjon og 72 timer etter hemoroidektomi og total kneartroplastikk. Av de 703 pasientene fikk 352 behandling med EXPAREL liposomal. 351 fikk placebo. Pasientene var av egnet kjønn for typen kirurgi (forholdet mellom menn og kvinner var 329/374), gjennomsnittsalderen var 53,4 år (område 18–88 år [23,2 % (n=163) var ≥ 65 år, og 6,3 % (n=44) var ≥ 75 år (dvs. eldre)]). BMI var 27,9 kg/m² (område 18,7–43,9) og rasen var hovedsakelig hvit (82,9 %). Primært endepunkt for alle pivotale studier var område under kurven (AUC) for smerteintensitetsskår. Smertelindrende rescuebehandling var tilgjengelig i alle studiene og var skreddersydd for kirurgitype og klinisk praksis på den tiden studien ble utført.

Tabell 3 Oppsummering av de viktigste smerteendepunktresultatene i fase 3-studier

Studie/kirurgitype	EXPAREL liposomal-dose (n) / kontroll (n)	Primært endepunkt	Behandlings-differanse (95 % CI)	P-verdi ^a
Oppsummering av de viktigste smerteendepunktresultatene i lokale analgesistudier				
Feltblokkade/hemoroidektomi	266 mg (94) / Placebo (93)	AUC NRS-R ₀₋₇₂	-61 (-90, -31)	<0,0001
Feltblokkade / bunionektomi	106 mg (97) / Placebo (96)	AUC NRS-R ₀₋₂₄	-22 (-35, -10)	0,0005
Oppsummering av de viktigste smerteendepunktresultatene i regionale analgesistudier				
Femoral nerveblokkade / TKA ^b	266 mg (92) / Placebo (91)	AUC NRS-R ₀₋₇₂	-96,5 (-144, -49)	<0,0001
Brakial pleksusnerveblokkade / TSA/RCR	133 mg (69) / Placebo (71)	AUC VAS ₀₋₄₈	-118 (-151, -84)	<0,0001

^a: ikke-inferioritet, p-verdi; b: TKA-studien var en kombinert fase 2- (del 1) og fase 3-studie (del 2); bare fase 3-resultatene vises her. AUC: område under kurven; NRS-R: numerisk vurderingsskala ved hvile; TKA: total kneartroplastikk; VAS: visuell analog skala; TSA: total skulderartroplastikk; RCR: rotator cuff-reparasjon; (n): antall forsøkspersoner.

Tabell 4 Oppsummering av de viktigste opioidrelaterte endepunktresultater i fase 3-studier

Blokkadetype / kirurgitype	EXPAREL liposomal-dose / kontroll	Bruk av opioide rescue-legemidler	Opioidfrie forsøkspersoner
Oppsummering av de viktigste opioidrelaterte endepunktresultatene i lokale analgesistudier			
Feltblokkade/hemoroidektomi	266 mg / placebo	Geometrisk LS-gjennomsnitt: 9,9 vs. 18,2 MME (45 % reduksjon i geometrisk LS-gjennomsnittsforskjelling gjennom 72 timer; p=0,0006)	Opioidfri gjennom 72 timer: (26/94 i EXPAREL liposomal-armen vs. (9/93) i placeboarmen (p=0,0007)
Feltblokkade / bunionektomi	106 mg / placebo	LS-gjennomsnitt 3,8 vs. 4,7 tabletter (19 % reduksjon i gjennomsnittstall for Percocet-tabletter (5 mg oksykodon/325 mg paracetamol) brukt gjennom 24 timer; p=0,0077)	Opioidfri gjennom 24 timer: (7/97) i EXPAREL liposomal-armen vs. (1/96) i placeboarmen (p=0,040)
Oppsummering av de viktigste opioidrelaterte endepunktresultatene i regionale analgesistudier			
Femoral nerveblokkade ^a /TKA	266 mg / placebo	Geometrisk LS-gjennomsnitt: 93,2 vs. 122,1 MME (26 % reduksjon i geometrisk LS-gjennomsnittsforskjelling gjennom 72 timer; p=0,0016)	Ingen forsøkspersoner var opioidfrie ved 72 timer i noen av gruppene
Brakial pleksusnerveblokkade / TSA/RCR	133 mg / placebo	LS-gjennomsnitt: 25,0 vs. 109,7 MME (77 % reduksjon i geometrisk LS-gjennomsnittsforskjelling gjennom 48 timer; p<0,0001)	Opioidfri ved 48 timer: (9/69) i EXPAREL liposomal -armen vs. (1/71) i placeboarmen (p=0,008)

^a: TKA-studien var en kombinert fase 2- (del 1) og fase 3-studie (del 2).

TKA: total kneartroplastikk; TSA: total skulderartroplastikk; RCR: rotator cuff-reparasjon; MME = momentmetode; LS = minste kvadrater

Av de 1645 pasientene i de kliniske EXPAREL liposomal-studiene med feltblokkade og perifer nerveblokkade var 469 pasienter 65 år eller eldre og 122 pasienter var 75 år eller eldre.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med EXPAREL liposomal i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved postkirurgisk analgesi (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Sikkerheten og farmakokinetikken til EXPAREL når det brukes som feltblokkade hos pediatrike pasienter i alderen 6 år og eldre støttes av data fra studie 319, en fase 3, åpen, multisenterstudie for å evaluere EXPAREL når det administreres via infiltrasjon hos pediatrike personer i alderen 12 til opptil 17 år som gjennomgår ryggradskirurgi (Gruppe 1, n = 61) og hos pediatrike personer i alderen 6 opptil 12 år som gjennomgår ryggradskirurgi eller hjertekirurgi (Gruppe 2, n = 34). I Gruppe 1 ble forsøkspersoner randomisert 1:1 til å motta en enkeltdose av enten EXPAREL 4 mg/kg

(maksimum 266 mg) eller bupivakainhydroklorid 2 mg/kg (maksimum 175 mg). I Gruppe 2 fikk alle forsøkspersoner en enkeltdose av EXPAREL 4 mg/kg (maksimalt 266 mg). Hovedformål med studien var å evaluere farmakokinetikk hos EXPAREL hos barn 6 år og eldre.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

EXPAREL liposomal er bupivakain innkapslet i et multivesikulært liposomalt legemiddefrisettningssystem. Ved administrasjon blir bupivakain sakte frigitt fra liposomene over en forlenget periode.

Absorpsjon

Administrasjon av EXPAREL liposomal fører til sporbare systemiske plasmanivåer av bupivakain gjennom 96 timer etter lokal infiltrasjon og gjennom 120 timer etter nerveblokkade. Generelt sett har perifere nerveblokkader vist systemiske plasmanivåer av bupivakain med forlenget varighet sammenlignet med ved lokal infiltrasjon. Systemiske plasmanivåer av bupivakain etter administrasjon av EXPAREL liposomal er ikke korrelert med lokal effekt. Hastigheten av den systemiske absorpsjonen av bupivakain er avhengig av den totale dosen av legemiddelet som administreres, administrasjonsveien og vaskulariteten på administrasjonsstedet.

Tabell 5 og 6 viser beskrivende statistikk for farmakokinesiske parametere for representative EXPAREL liposomal-doser ved henholdsvis feltblokkade og perifer nerveblokkade hos voksne.

Tabell 5 Oppsummering av farmakokinetikkparametere for bupivakain etter administrasjon av enkeltdoser av EXPAREL liposomal via feltblokkade hos voksne

Parametere	Administrasjon på kirurgistedet	
	Bunionektomi 106 mg (8 ml)	Hemoroidektomi 266 mg (20 ml)
	(N=26)	(N=25)
C _{max} (ng/ml)	166 (92,7)	867 (353)
T _{max} (t)	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} (t)	34 (17)	24 (39)

AUC_{0-t} = område under plasmakonsentrasjon-kontra-tid-kurve fra tid 0 til tid for siste målbare konsentrasjon; AUC_{inf} = område under plasmakonsentrasjon-kontra-tid-kurven fra tid 0 ekstrapolert til uendelighet; C_{max} = maksimal plasmakonsentrasjon; T_{max} = tid for å nå C_{max}; t_{1/2} = tilsynelatende terminal elimineringshalveringstid.

Tabell 6 Oppsummering av farmakokinetikkparametere for bupivakain etter administrasjon av enkeltdoser av EXPAREL liposomal via perifer nerveblokkade hos voksne

Parametere ¹	Perifer nerveblokkade (kirurgi)			
	Femoral nerveblokkade (total kneartroplastikk)		Brakial pleksusnerveblokkade (total skulderartroplastikk)	
	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} (t)	72	72	48	49
AUC _(0-t) (h•ng/ml)	11 878 (7870)	22 099 (11 137)	11 426,28 (7855)	28 669,07 (13 205)
AUC _(inf) (h•ng/ml)	18 452 (12 092)	34 491 (5297)	12 654,57 (8031)	28 774,03 (13 275)
t _{1/2} (t)	29,0 (24)	18,2 (6)	11 (4)	15 (6)

AUC_{0-t} = område under plasmakonsentrasjon-kontra-tid-kurve fra tid 0 til tid for siste målbare konsentrasjon; AUC_{inf} = område under plasmakonsentrasjon-kontra-tid-kurven fra tid 0 ekstrapolert til uendelighet;

C_{max} = maksimal plasmakonsentrasjon; T_{max} = tid for å nå C_{max}; t_{1/2} = tilsynelatende terminal elimineringshalveringstid.

Distribusjon

Ved bruk av EXPAREL liposomal blir bupivakain frisatt fra den liposomale matriksen gjennom en kompleks mekanisme som omfatter omorganisering av de lipide barrieremembranene og etterfulgt av diffusjon av legemidlet over et lengre tidsrom Etter at bupivakain er frigitt fra EXPAREL liposomal og absorbert systemisk, forventes bupivakainfordelingen å være det samme som for andre formuleringer med bupivakainhydrokloridløsning.

Bupivakain fordeles i en viss grad til alt kroppsvev, med høye konsentrasjoner i organer med høy grad av perfusjon, som lever, lunger, hjerte og hjerne. Hastigheten og graden av diffusjon styres av graden av plasmaproteinbinding, graden av ionisering og graden av lipidløselighet. Bupivakain har en høy proteinbindingskapasitet (95 %) hovedsakelig til α 1-syreglykoprotein og også albumin ved høyere konsentrasjoner. Plasmaproteinbindingen av bupivakain er konsentrasjonsavhengig. Det har vært rapportert om et leverekstraksjonsforhold på 0,37 for bupivakain i litteraturen etter intravenøs administrasjon. Det har vært rapportert om et distribusjonsvolum ved steady state på 73 l for bupivakain.

Metabolisme

Lokalanestetika av amidtype, som bupivakain, metaboliseres primært i leveren via konjugasjon med glukuronsyre. Bupivakain blir i stor grad metabolisert som vist ved minimal mengde morlegemiddel i urinen. Pipekolylylidin (PPX) er hovedmetabolitten av bupivakain; omtrent 5 % av bupivakain konverteres til PPX. Det primære leverenzymet ved dannelselse av PPX ble påvist å være CYP3A4 ved bruk av levermikrosomer, selv om CYP2C19 og CYP2D6 kan spille en mindre rolle. Hydroksylering av den aromatiske ringen eller pipekolylyringen er også en hovedmetabolismevei som fører til mindre metabolitter. Det antas at lipidkomponentene i liposomet går gjennom en tilsvarende metabolismebane som de naturlig forekommende lipidene.

Eliminasjon

Nyrene er hovedutskillingsvei for de fleste lokalanestetika og deres metabolitter. Bare 6 % av bupivakain skilles ut uendret i urinen. Forskjellige farmakokinetikkparametere for lokalanestetikumet kan endres signifikant ved forekomst av nyresykdom, faktorer som påvirker pH-nivået i urinen og blodgjennomstrømningen i nyrene. Basert på disse kunnskapene bør legene utvise forsiktighet ved administrasjon av lokalanestetika til pasienter med nyresykdom, inkludert EXPAREL liposomal. Fra populasjonsfarmakokinetiske modeller basert på kliniske studier med EXPAREL liposomal, var

tilsynelatende clearance i området fra 22,9 l/t for sårinfiltreeringsstudier til 10,6 l/t ved regional anestesi, og på grunn av flip-flop-kinetikk gjenspeiler den absorpsjonsfrekvensen.

Spesielle populasjoner

Pediatrike populasjoner

Farmakokinetikkprofilene til bupivakain etter administrering av EXPAREL ved enkeltdose feltblokkade var lik hos pediatrike og voksne personer ved samsvarende kirurgiske prosedyrer. En oppsummering av bupivakains farmakokinetiske parametere når EXPAREL administreres som feltblokkade ved spinal- eller kardiorakale prosedyrer hos pediatrike pasienter i alderen 6 år eller eldre vises i Tabell 7.

Tabell 7 Oppsummering av bupivakains farmakokinetikkparametere ved EXPAREL og bupivakainhydroklorid

Studie nr.	Populasjon	Studielegemiddel (Dose)	Global C _{max} (ng/ml)	Global T _{max} (h)	AUC _(0-t) (ng*h/ml)	AUC _(0-inf) (ng*h/ml)
			Gj.sn (SD)	Median (min., maks.)	Gj.sn (SD)	Gj.sn (SD)
Spinal-prosedyrer						
319	Gruppe 1: 12 til <17 år (N = 16)	EXPAREL 4 mg/kg	357 (121)	1,1 (0,3, 26,1)	9 043 (3 763)	14 246 (9 119)
	Gruppe 1: 12 til <17 år (N = 15)	Bupivakain 2 mg/kg	564 (321)	0,9 (0,3, 2,5)	5 233 (2 538)	5 709 (3 282)
	Gruppe 2: 6 til <12 år (N = 2)	EXPAREL 4 mg/kg	320 (165)	7,4 (2,4, 12,3)	10 250 (5 957)	11 570 (7 307)
Kardiorakale prosedyrer						
319	Gruppe 2: 6 til <12 år (N = 21)	EXPAREL 4 mg/kg	447 (243)	22,7 (0,2, 54,5)	16 776 (7 936)	26 164 (28 038)

Eldre

I populasjonsfarmakokinetiske modeller basert på kliniske studier av nerveblokkade og sårinfiltasjon ble det observert en reduksjon på omtrent 29 % i clearance hos eldre pasienter, som ikke ble ansett klinisk relevant.

Nedsatt leverfunksjon

Diverse farmakokinetiske parametere for lokalanestetika kan bli betydelig endret ved tilstedeværelse av leversykdom. En studie av administrasjon av EXPAREL liposomal hos pasienter med mild til moderat leversykdom fant at dosejustering ikke er nødvendig hos disse pasientene. Men basert på det vi vet om lokalanestetika av amidtype, som bupivakain, bør legene tenke på at pasienter med leversykdom, særlig de med alvorlig leversykdom, kan være mer mottakelige for de potensielle toksisitetene av lokalanestetika av amidtype.

Nedsatt nyrefunksjon

En farmakokinetisk populasjonsanalyse av kliniske studiedata for EXPAREL liposomal i nerveblokkadesettinger viste ingen effekt på mildt eller moderat nedsatt nyrefunksjon. EXPAREL liposomal ble ikke studert hos forsøkspersoner med kraftig nedsatt nyrefunksjon.

Populasjonsfarmakokinetikk

Basert på den farmakokinetisk populasjonsanalysen for perifer nerveblokkade hadde alder, kjønn, kroppsvekt og rase ingen klinisk betydningsfull effekt på farmakokinetikken til EXPAREL liposomal.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke utført langtidsstudier på dyr for vurdering av det karsinogene potensialet av bupivakain. Det mutagene potensialet til bupivakain er ikke bestemt.

Bupivakain krysser placenta. Bupivakain fremkalte utviklingstoksisitet ved subkutan administrasjon til drektige rotter og kaniner ved klinisk relevante doser. Det ble observert en økning i embryo-føtale dødsfall hos kaniner og redusert overlevelse blant avkommet til rotter. Bupivakains effekt på fertilitet er ikke påvist.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Dierukoylfosfatidylkolin (DEPC)
Dipalmitoylfosfatidylglyserol (DPPG)
Kolesterol til parenteral bruk
Tricaprylin
Natriumklorid
Fosforsyre
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemiddelet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

EXPAREL liposomal skal ikke fortynnes med vann eller andre hypotone midler, da det vil føre til at liposomalpartiklene sprekker.

Topiske antiseptika, som povidoniod, viste sterk interaksjon med EXPAREL liposomal ved blanding av løsningen. Det skyldes antiseptikumets overflateaktive natur når det interagerer med lipider. Hvis topiske antiseptika påføres på hudoverflaten og får tørke før lokal administrasjon av EXPAREL liposomal, forventes det imidlertid ingen interaksjon ved normal klinisk praksis.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass: 2 år.

Etter åpning

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet for EXPAREL liposomal som er trukket opp fra hetteglass og overført til polypropylensprøyter, er vist ved 48 timer ved oppbevaring i kjøleskap (2 °C til 8 °C) eller 6 timer ved oppbevaring ved romtemperatur (under 25 °C). Fra et mikrobiologisk ståsted bør preparatet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider under bruk og oppbevaringsforhold før bruk brukerens ansvar og bør ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C med mindre åpning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Etter fortytning

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet for EXPAREL liposomal som blandes med andre formuleringer av bupivakain, er vist å være 24 timer ved oppbevaring ved romtemperatur (under 25 °C). Ved blanding med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller Ringers laktatløsning, er kjemisk og fysisk bruksstabilitet vist å være 4 timer ved oppbevaring i kjøleskap (2 °C til 8 °C) og ved romtemperatur (under 25 °C). Fra et mikrobiologisk ståsted bør produktet brukes umiddelbart, med mindre fortynningsmetoden hindrer risiko for mikrobiell kontaminering. Hvis blandingen ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsforhold brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Uåpnede hetteglass: Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

Uåpnede hetteglass kan også oppbevares ved romtemperatur (under 25 °C) i opptil 30 dager. Hetteglass skal ikke avkjøles på nytt.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml eller 20 ml hetteglass av type 1-glass til engangsbruk med grå butylgummipropp med etylentetrafluoroetylenflate og flippforsegling av aluminium/polypropylen.

Tilgjengelig i pakninger med 4 eller 10 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hetteglassene med EXPAREL liposomal er kun beregnet til engangsbruk.

Hetteglassene med EXPAREL liposomal bør inspiseres visuelt før administrasjon. De bør snus forsiktig flere ganger for å resuspendere partiklene i dispersjonen umiddelbart før de trekkes opp fra hetteglasset.

EXPAREL liposomal skal administreres med en nål på 25 gauge eller større for å opprettholde den strukturelle integriteten til de liposomale bupivakainpartiklene.

EXPAREL liposomal kan administreres i bruksklar dispersjon eller fortynnet til en konsentrasjon på opptil 0,89 mg/ml (dvs. 1:14 volumfortynning) med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) løsning eller Ringers laktatløsning.

Median infiltrert volum ved spinale prosedyrer i studie 319 (31 cm x 2 sider x 3 lag / 1,5 ml infiltrat hver 1 cm) var 124 ml. Median infiltrert volum ved hjerteprosedyrer i studie 319 (13 cm x 2 sider x 3 lag / 1,5 ml infiltrat hver 1 cm) var 52 ml.

Bupivakainhydroklorid (formuleringer med umiddelbar frisetting) kan administreres samtidig i samme sprøyte, så lenge forholdet mellom milligramdosen av bupivakainhydroklorid-løsningen og EXPAREL liposomal ikke overskrider 1:2. Den samlede mengden bupivakainhydroklorid og EXPAREL liposomal som administreres samtidig, bør ikke overskride 400 mg ekvivalenter av bupivakainhydroklorid hos voksne. Bupivakainmengden i EXPAREL liposomal uttrykkes som den frie basen av bupivakain. Ved beregning av den totale dosen bupivakain for samtidig administrasjon skal derfor mengden bupivakain fra EXPAREL liposomal regnes om til ekvivalenten av bupivakainhydroklorid ved å multiplisere EXPAREL liposomal-dosen med faktor 1,128.

Ved tilberedning av en blanding av EXPAREL liposomal med bupivakain eller saltløsning eller begge deler, spiller det ingen rolle hvilken rekkefølge bestanddelen tilsettes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pacira Ireland Ltd
Unit 13
Classon House

Dundrum Business Park
Dundrum,
Dublin 14
D14W9Y3
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. november 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml depotinjeksjonsvæske, dispersjon
bupivakain

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass på 10 ml med depotinjeksjonsvæske, dispersjon inneholder 133 mg bupivakain.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: dipalmitoylfosfatidylglyserol (DPPG), dierukoylfosfatidylkolin (DEPC), kolesterol til parenteral bruk, tricaprylin, natriumklorid, fosforsyre og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjeksjonsvæske, dispersjon.

Hetteglass på 4 x 10 ml

Hetteglass på 10 x 10 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Hetteglass til engangsbruk.

Infiltrasjon/perineural bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Les pakningsvedlegget for informasjon om holdbarhet etter første gangs åpning og for å lese ytterligere oppbevaringsinformasjon.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml depotinjeksjonsvæske, dispersjon
bupivakain

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass på 20 ml med depotinjeksjonsvæske, dispersjon inneholder 266 mg bupivakain.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: dipalmitoylfosfatidylglyserol (DPPG), dierukoylfosfatidylkolin (DEPC), kolesterol for parenteral bruk, tricaprylin, natriumklorid, fosforsyre og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjeksjonsvæske, dispersjon.

Hetteglass på 4 x 20 ml

Hetteglass på 10 x 20 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Hetteglass til engangsbruk.

Infiltrasjon/perineural bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Les pakningsvedlegget for informasjon om holdbarhet etter første gangs åpning og for å lese ytterligere oppbevaringsinformasjon.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS, ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml depotinjeksjonsvæske, dispersjon
bupivakain
infiltrasjon/perineural bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utl.dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

133 mg/10 ml

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS, ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml depotinjeksjonsvæske, dispersjon
bupivakain
infiltrasjon/perineural bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

Utl.dato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

266 mg/20 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml depotinjeksjonsvæske, dispersjon
EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml depotinjeksjonsvæske, dispersjon
bupivakain

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva EXPAREL liposomal er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får EXPAREL liposomal
3. Hvordan du får EXPAREL liposomal
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan EXPAREL liposomal blir oppbevart
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva EXPAREL liposomal er og hva det brukes mot

EXPAREL liposomal er et lokalanestetikum som inneholder virkestoffet bupivakain.

EXPAREL liposomal brukes til voksne for å redusere smerter i en spesifikk del av kroppen etter kirurgi (som operasjon av kne- eller skulderledd).

EXPAREL liposomal brukes også til voksne og barn i alderen 6 år eller eldre for å redusere smerter i små til mellomstore sår etter kirurgi.

2. Hva du må vite før du får EXPAREL liposomal

Du må **IKKE** få dette legemidlet

- dersom du er allergisk overfor bupivakain (eller tilsvarende lokalanestetika) eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6 av dette pakningsvedlegget).
- dersom du er gravid og trenger et lokalanestetikum som skal injiseres øverst i skjeden ved livmoren. Bupivakain kan forårsake alvorlig skade på det ufødte barnet hvis det brukes til dette formålet.
- i et blodkar eller i et ledd.

Advarsler og forsiktighetsregler

EXPAREL liposomal bør ikke brukes ved store operasjoner i mage, blodkar og brystkasse.

Snakk med lege eller sykepleier før du får EXPAREL liposomal

- dersom du har et hjerteproblem;
- dersom du har lever- eller nyreproblemer.

EXPAREL liposomal kan forårsake midlertidig følelses- eller bevegelsestap. Du kan merke en forskjell i evnen til å føle ting eller bevege deg normalt i opptil 5 dager etter at du har fått legemidlet.

Følgende lidelser har i enkelte tilfeller blitt rapportert ved bruk av andre lokalanestetika:

- Allergiske reaksjoner

Allergiske reaksjoner kan oppstå i sjeldne tilfeller etter at det er satt et lokalanestetikum. Tegn på allergiske reaksjoner du bør være på utkikk etter, omfatter: elveblest eller hudutslett, hevelse rundt øynene, i ansikt, lepper, munn eller hals, kortpustethet eller problemer med å puste, følelse av svimmelhet eller besvimelse eller feber. **Oppsøk lege umiddelbart** dersom du legger merke til noen av disse symptomene etter at du har fått EXPAREL liposomal, da disse reaksjonene i sjeldne tilfeller kan bli livstruende (se også pkt. 4 i dette pakningsvedlegget).

- Nevrologiske lidelser

Av og til kan det også oppstå toksisitet i sentralnervesystemet. Tidlige tegn kan omfatte: uro, angst, taleproblemer, ørhet, kvalme eller oppkast, nummenhet og prikking i munn og lepper, metallisk smak, tinnitus (dvs. ringing i ørene), svimmelhet, uklart syn, skjelvninger eller rykninger, depresjon, døsigheit. **Oppsøk lege umiddelbart** hvis du opplever noen av disse symptomene etter at du har fått EXPAREL liposomal. Mer alvorlige bivirkninger av å få for mye bupivakain omfatter anfall (kramper), bevissthetstap og hjerteinfarkt (se også pkt. 4 i dette pakningsvedlegget).

- Kardiovaskulære lidelser

Kardiovaskulære lidelser kan også noen ganger oppstå etter bruk av lokalanestetika. Tegn du bør være på utkikk etter, omfatter: unormale/uregelmessige hjerteslag, lavt blodtrykk, besvimelse, svimmelhet eller ørhet, utmattethet (tretthet), kortpustethet eller brystmerter. Hjerteinfarkt kan også oppstå noen ganger. **Oppsøk lege umiddelbart** dersom du legger merke til noen av disse symptomene etter at du har fått EXPAREL liposomal (se også pkt. 4 i dette pakningsvedlegget).

- Methemoglobinemi

Methemoglobinemi er en blodlidelse som rammer røde blodceller. Denne lidelsen kan oppstå umiddelbart eller et par timer etter bruk av lokalanestetika. Tegn og symptomer du bør være på vakt etter, omfatter: blek eller grå/blå hud, kortpustethet, ørhet eller besvimelse, forvirring, hjertebank eller brystmerter. **Oppsøk lege umiddelbart** dersom du legger merke til noen av disse symptomene etter at du har fått EXPAREL liposomal. Noen ganger kan methemoglobinemi forårsake mer alvorlige symptomer, som uregelmessige hjerteslag, anfall, koma og til og med død (se også pkt. 4 i dette pakningsvedlegget).

- Kondrolyse

Kondrolyse (nedbryting av brusk i leddene) er registrert hos pasienter som får intraartikulær infusjon (infusjon i et ledd) av lokalanestetika. Exparel liposomal skal ikke brukes til intraartikulær infusjon.

Barn og ungdom

EXPAREL liposomal skal ikke brukes til barn under 6 år for å redusere smerter i små til middels store sår etter kirurgi. Det er ingen erfaring med dette legemidlet i denne aldersgruppen.

EXPAREL liposomal skal ikke brukes til barn og ungdom under 18 år for å redusere smerter i en spesifikk del av kroppen etter kirurgi (som kne- eller skulderleddkirurgi). Det er ingen erfaring med dette legemidlet i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og EXPAREL liposomal

Snakk med lege dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler.

Samtidig bruk av enkelte legemidler kan være skadelig. Snakk med legen dersom du bruker noen av disse legemidlene:

- Nitrater/nitritter – nitroglyserin, nitroprussid, nitrogenoksid, dinitrogenoksid
- Lokalanestetika – benzokain, lidokain, bupivakain, mepivakain, tetrakain, prilokain, prokain, artikain, ropivakain
- Antiarytmika – legemidler som brukes til å behandle ujevne hjerteslag (arytmi), som lidokain og meksiletin
- Legemidler mot kreft – syklofosamid, flutamid, rasburikase, isofamid, hydroksyurea
- Antibiotika – dapson, sulfonamider, nitrofurantoin, para-aminosalisylsyre
- Malariamidler – klorokin, primakin, kinin
- Antikonvulsiva (krampestillende legemiddel) – fenytoin, natriumvalproat, fenobarbital
- Andre legemidler – acetaminofen (paracetamol), metoklopramid (mot mageproblemer og kvalme), sulfasalazin (mot betennelser), povidoniod (topisk antiseptikum)

Hvis du er i tvil om noen av disse legemidlene, må du rådføre deg med legen din.

Graviditet og amming

EXPAREL liposomal er **IKKE** anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Snakk med lege eller sykepleier før du får dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

EXPAREL liposomal går over i morsmelk i svært lave nivåer og kan forårsake alvorlige bivirkninger hos spedbarnet ditt. Be legen om råd før du ammer barnet ditt. Legen avgjør om du bør slutte å amme barnet eller ikke få dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

EXPAREL liposomal kan påvirke evnen til å føle ting eller bevege deg normalt i opptil 5 dager etter at du får legemidlet. Du må ikke kjøre bil eller bruke maskiner hvis du opplever noen av disse bivirkningene.

EXPAREL liposomal inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 21 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass på 10 ml og 42 mg i hvert hetteglass på 20 ml. Dette tilsvarer henholdsvis 1,1 % og 2,1 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan du får EXPAREL liposomal

Du vil bli gitt EXPAREL liposomal av en lege under inngrepet.

Legen vil bestemme hvilken dose du skal få. Dosen er avhengig av typen smertelindring du trenger og hvilken del av kropp legemidlet skal injiseres i. Den er også avhengig av størrelsen på kirurgistedet og din fysiske tilstand.

Du vil få EXPAREL liposomal som injeksjon. Legen injiserer EXPAREL liposomal på ett av følgende steder:

- kirurgistedet

- tett ved nervene for det området av kroppen der inngrepet er utført

Dersom du får for mye av EXPAREL liposomal

EXPAREL liposomal skal anvendes av leger som har fått opplæring i hvordan legemidlet skal brukes. Etter at du har fått EXPAREL liposomal vil legen sjekke blodtrykket ditt, din hjerterefrekvens, pustefrekvens, bevissthetstilstand og overvåke deg for symptomer som kan være tegn på at du har fått for mye bupivakain.

Oppsøk lege umiddelbart dersom du legger merke til noen av disse symptomene etter at du har fått EXPAREL liposomal (se også pkt. 4 i dette pakningsvedlegget). Dette er tegn på at du har fått for mye bupivakain.

- anfall (kramper)
- bevissthetstap
- uro eller angst
- taleproblemer
- svimmelhet eller ørhet
- kvalme eller oppkast
- nummenhet og prikking i munn og lepper
- endret syn, hørsel eller smak
- skjelvninger eller rykninger
- døsigheit, forvirring eller følelse av ikke å være helt våken
- forhøyet eller redusert blodtrykk
- forhøyet eller redusert hjerterefrekvens

Dersom du går glipp av en dose EXPAREL liposomal

Det er usannsynlig at du vil gå glipp av en dose. Legen vil kun gi deg EXPAREL liposomal én gang (under inngrepet).

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Oppsøk lege umiddelbart dersom du opplever noen av de følgende alvorlige bivirkningene som har vært rapportert ved bruk av andre lokalanestetika (se pkt. 2):

- unormale/uregelmessige hjerteslag, lavt blodtrykk, besvimelse, svimmelhet eller ørhet, tretthet, kortpustethet, brystmerter, hjerrestans (symptomer på kardiovaskulær reaksjon).
- uro, angst, problemer med å snakke, ørhet, kvalme eller oppkast, nummenhet og prikking i munn og lepper, metallisk smak, tinnitus (dvs. ringing i ørene), svimmelhet, uklart syn, skjelvninger eller rykninger, depresjon, søvnighet, anfall (symptomer på reaksjoner i sentralnervesystemet).
- elveblest eller hudutslett, hevelse rundt øynene, i ansikt, lepper, munn eller hals, kortpustethet eller problemer med å puste, raske hjerteslag, kvalme, oppkast, følelse av svimmelhet eller besvimelse eller feber (symptomer på allergiske reaksjoner).
- blek eller grå/blå hud, kortpustethet, ørhet eller besvimelse, forvirring, hjertebank, brystmerter, uregelmessige hjerteslag, anfall eller koma (symptomer på methemoglobinemi).

Andre bivirkninger kan omfatte:

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- smaksforstyrrelser
- forstoppelse
- kvalme eller oppkast
- følelsestap i munnen

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- varmfølelse
- generelle bloduttrekninger eller fall
- unormale blodprøveresultater
- leddsmerter
- redusert mobilitet eller ufrivillige/ukontrollerte kroppsbevegelser
- muskelskader, muskelsmerter, muskelspasmer, muskelrykninger eller muskelsvakhet
- svie
- hodepine
- følelsestap
- kløende hud eller hudirritasjon

Sjeldne (kan ramme opptil 1 av 1 000 personer):

- mageubehag, oppblåsthet eller fordøyelsesproblemer
- diaré
- tørr munn, problemer med å svelge eller smerter under svelging
- kløe inne i munnen
- for høy spyttutskilling
- frysninger
- smerter (i magen, på sårstedet, i muskler, lysken, hender eller føtter)
- hovenhet i ankler, føtter, bein eller ledd
- stive ledd
- unormal EKG
- friskt blod fra endetarmen, vanligvis ved avføring
- tretthet
- delvis lammelse
- problemer med å puste
- rødhet i huden eller rundt sårstedet
- komplikasjoner (f.eks. rødhet, hovenhet, smerter) på sårstedet
- kraftig svetting
- misfargede negler

Ikke kjente (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- manglende evne til å late vannet (dvs. helt eller delvis tømme blæren)
- Exparel liposomal virker ikke

Noen av bivirkningene ovenfor kan forekomme hyppigere hos barn og ungdom i alderen 6 år eller eldre.

Ytterligere bivirkninger som kan forekomme hos barn og ungdom i alderen 6 år eller eldre

Svært vanlige (kan ramme mer enn 1 av 10 personer):

- anemi

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- kriblende følelse
- hørselstap
- hurtig åndedrett
- forsinket oppvåkning fra anestesi

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan EXPAREL liposomal blir oppbevart

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemiddelet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på hetteglasset etter Utl.dato. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

EXPAREL liposomal kan også oppbevares ved romtemperatur (under 25 °C) i opptil 30 dager i forseglede, uåpnede hetteglass. Hetteglass skal ikke avkjøles på nytt.

Etter åpning

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet for EXPAREL liposomal som er trukket opp fra hetteglass og overført til polypropylensprøyter, er vist ved 48 timer ved oppbevaring i kjøleskap (2 °C til 8 °C) eller 6 timer ved oppbevaring ved romtemperatur (under 25 °C). Fra et mikrobiologisk ståsted bør preparatet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider under bruk og oppbevaringsforhold før bruk brukerens ansvar og bør ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C med mindre åpning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Etter fortynning

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet for EXPAREL liposomal som blandes med andre formuleringer av bupivakain, er vist å være 24 timer ved oppbevaring ved romtemperatur (under 25 °C). Ved blanding med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) løsning eller Ringers laktatløsning, er kjemisk og fysisk bruksstabilitet vist å være 4 timer ved oppbevaring i kjøleskap (2 °C til 8 °C) og ved romtemperatur (under 25 °C). Fra et mikrobiologisk ståsted bør produktet brukes umiddelbart, med mindre fortynningsmetoden hindrer risiko for mikrobiell kontaminering. Hvis blandingen ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsforhold brukerens ansvar.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av EXPAREL liposomal

Virkestoff er bupivakain. Hver ml inneholder 13,3 mg bupivakain liposomalt bundet i en depotinjeksjonsvæske, dispersjon.

Hvert hetteglass på 10 ml depotinjeksjonsvæske, dispersjon inneholder 133 mg bupivakain (fri base).

Hvert hetteglass på 20 ml depotinjeksjonsvæske, dispersjon inneholder 266 mg bupivakain (fri base).

Andre innholdstoffer er dierukoylfosfatidylkolin (DEPC), dipalmitoylfosfatidylglyserol (DPPG), kolesterol for parenteral bruk, tricaprylin, natriumklorid, fosforsyre og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan EXPAREL liposomal ser ut og innholdet i pakningen

EXPAREL liposomal er en hvit til off-white depotinjeksjonsvæske, dispersjon.

Det er tilgjengelig i hetteglass på 10 ml eller 20 ml av type 1-glass til engangsbruk med grå butylgummipropp med etylenetrafluoroetylenflate og flippforsegling av aluminium/polypropylen.

Hver pakning inneholder 4 eller 10 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Viktig: Se preparatomtalen før bruk.

Hvert hetteglass med EXPAREL liposomal er kun beregnet til engangsbruk.

Uåpnede hetteglass med EXPAREL liposomal skal avkjøles til mellom 2 °C og 8 °C. EXPAREL liposomal skal ikke fryses.

Forseglede, uåpnede hetteglass med EXPAREL liposomal kan også oppbevares ved romtemperatur (under 25 °C) i opptil 30 dager. Hetteglassene skal ikke avkjøles på nytt.

Etter åpning

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet for EXPAREL liposomal som er trukket opp fra hetteglass og overført til polypropylensprøyter, er vist ved 48 timer ved oppbevaring i kjøleskap (2 °C til 8 °C) eller 6 timer ved oppbevaring ved romtemperatur (under 25 °C). Fra et mikrobiologisk ståsted bør preparatet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider under bruk og oppbevaringsforhold før bruk brukerens ansvar og bør ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C med mindre åpning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Etter fortynning

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet for EXPAREL liposomal som blandes med andre formuleringer av bupivakain, er vist å være 24 timer ved oppbevaring ved romtemperatur (under 25 °C). Ved blanding med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller Ringers laktatløsning, er kjemisk og fysisk bruksstabilitet vist å være 4 timer ved oppbevaring i kjøleskap (2 °C til 8 °C) og ved romtemperatur (under 25 °C). Fra et mikrobiologisk ståsted bør produktet brukes umiddelbart, med mindre fortynningsmetoden hindrer risiko for mikrobiell kontaminering. Hvis blandingen ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og oppbevaringsforhold brukerens ansvar.

Hetteglassene med EXPAREL liposomal bør inspiseres visuelt før administrasjon. De bør snus forsiktig for å resuspendere partiklene i dispersjonen umiddelbart før de trekkes opp fra hetteglasset. Det kan være nødvendig å snu på hetteglasset flere ganger hvis innholdet har lagt seg i bunnen.

EXPAREL liposomal er kun beregnet til enkeltdoseadministrering. Maksimal dose bør ikke overskride 266 mg (20 ml). Anbefalt dose for lokal infiltrasjon er basert på størrelsen på kirurgistedet, nødvendig volum for å dekke området og individuelle pasientfaktorer som kan påvirke sikkerheten til et lokalanestetikum med amid (se preparatomtalen, pkt. 4.2).

EXPAREL liposomal kan administreres i bruksklar dispersjon eller fortynnet til en konsentrasjon på opptil 0,89 mg/ml (dvs. 1:14 volumfortynning) med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller Ringers laktatløsning. EXPAREL liposomal skal ikke blandes med andre legemidler eller fortynnes med vann eller andre hypotone midler, da det vil føre til at liposomalpartiklene sprekker.

EXPAREL liposomal er et liposomalt preparat og er ikke byttbart med noen andre legemiddelformer av bupivakain. Bupivakainhydroklorid (legemiddelformer med umiddelbar frisetting) og EXPAREL liposomal kan administreres samtidig i samme sprøyte, så lenge forholdet mellom milligramdosen av bupivakainløsning og EXPAREL liposomal ikke overskrider 1:2. Den samlede mengden bupivakainhydroklorid og EXPAREL liposomal som administreres samtidig, bør ikke overskride 400 mg ekvivalenter av bupivakainhydroklorid hos voksne. Bupivakainmengden i EXPAREL liposomal uttrykkes som den frie basen av bupivakain, så ved beregning av den totale dosen av bupivakain for samtidig administrasjon, skal mengden bupivakain fra EXPAREL liposomal omregnes til ekvivalenten av bupivakainhydroklorid ved å multiplisere EXPAREL liposomal-dosen med faktor 1,128.

En bør utvise forsiktighet ved samtidig administrasjon av EXPAREL liposomal og bupivakainhydroklorid, særlig ved administrasjon til sterkt vaskulariserte områder der høyere systemisk absorpsjon forventes (se preparatomtalen, pkt. 4.4).

Administrasjonen av EXPAREL liposomal kan følge administrasjonen av lidokain etter en pause på 20 minutter eller mer.

Når et topisk antiseptikum som povidoniod påføres, skal stedet få tørke før EXPAREL liposomal administreres. EXPAREL liposomal skal ikke komme i kontakt med antiseptika, som povidoniodopløsning.

EXPAREL liposomal bør injiseres sakte (vanligvis 1 til 2 ml per injeksjon) ved bruk av en nål på 25 gauge eller mer. Kirurgistedet bør aspireres hyppig, når det er klinisk relevant, under administrasjon for å sjekke for blod og minimere risikoen for utilsiktet intravaskulær injeksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.