

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml dyspersja do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu  
EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml dyspersja do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każdy mililitr zawiera 13,3 mg bupiwakainy w wielopęcherzykowej dyspersji liposomalnej.

Każda fiolka z dyspersją do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu o objętości 10 ml zawiera 133 mg bupiwakainy.

Każda fiolka z dyspersją do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu o objętości 20 ml zawiera 266 mg bupiwakainy.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

- Każda fiolka o objętości 10 ml zawiera 21 mg sodu.
- Każda fiolka o objętości 20 ml zawiera 42 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Dyspersja do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.

Biała do białawej wodna dyspersja liposomalna.

Dyspersja do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu ma pH od 5,8 do 7,8 i jest dyspersją izotoniczną (260-330 mOsm/kg).

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy EXPAREL liposomal jest wskazany do stosowania (patrz punkt 5.1):

- u dorosłych jako blokada splotu ramiennego lub blokada nerwu udowego w leczeniu bólu pooperacyjnego;
- u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat lub starszych jako znieczulenie wokół pola zabiegowego w leczeniu somatycznego bólu pooperacyjnego pochodzącego z małych lub średnich ran chirurgicznych.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Produkt leczniczy EXPAREL liposomal należy podawać w zakładach opieki zdrowotnej zatrudniających przeszkolony personel i wyposażonych w odpowiedni sprzęt do resuscytacji, aby móc bezzwłocznie leczyć pacjentów, u których wystąpią objawy toksycznego działania na układ nerwowy lub serce.

## Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego EXPAREL liposomal u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat lub starszych uwzględnia następujące czynniki:

- wielkość pola zabiegowego;
- objętość wymagana do pokrycia tego obszaru;
- czynniki dotyczące indywidualnego pacjenta.

Nie przekraczać maksymalnej dawki 266 mg (20 ml nierozcieńczonego produktu leczniczego).

### *Znieczulenie wokół pola zabiegowego (znieczulenie nasiękowe wokół małych i średnich ran chirurgicznych)*

- Pacjentom, u których wykonywano zabiegi bunionektomii, podawano całkowitą dawkę 106 mg (8 ml) produktu leczniczego EXPAREL liposomal, przy czym 7 ml użyto do ostrzyknięcia tkanek otaczających osteotomię, a 1 ml do ostrzyknięcia tkanki podskórnej.
- U pacjentów, u których wykonywano zabiegi wycięcia guzków krwawniczych, całkowitą dawkę 266 mg (20 ml) produktu leczniczego EXPAREL liposomal rozcieńczano 10 ml roztworu soli fizjologicznej w celu uzyskania całkowitej objętości 30 ml produktu, którą dzielono na równe porcje o objętości 5 ml i podawano, wizualizując odbyt jako tarczę zegara, powoli ostrzykując każdą z godzin parzystych jedną porcją produktu, aby uzyskać znieczulenie nasiękowe wokół pola zabiegowego.
- U dzieci w wieku 6 lat lub starszych produkt leczniczy EXPAREL liposomal należy podawać w dawce do 4 mg/kg mc. (maksymalna dawka nie może przekraczać 266 mg). Produkt leczniczy EXPAREL liposomal można podawać w postaci gotowej lub rozcieńczony solą fizjologiczną (0,9%) w celu zwiększenia objętości do stężenia końcowego 0,89 mg/ml (tj. rozcieńczenie objętościowo 1:14). Całkowita objętość rozcieńczenia będzie zależeć od długości nacięcia. Przykłady podano w punkcie 6.6.

### *Blokada nerwów obwodowych (nerw udowy i splot ramienny)*

- U pacjentów, u których wykonywano całkowitą endoprotezoplastykę stawu kolanowego, całkowitą dawkę 266 mg (20 ml) produktu leczniczego EXPAREL liposomal podawano w postaci blokady nerwu udowego.
- U pacjentów, u których wykonywano całkowitą endoprotezoplastykę stawu barkowego lub rekonstrukcję stożka rotatora, całkowitą dawkę 133 mg (10 ml) produktu leczniczego EXPAREL liposomal rozcieńczano 10 ml roztworu soli fizjologicznej, w celu uzyskania całkowitej objętości 20 ml produktu, i podawano w postaci blokady splotu ramiennego.

## Jednoczesne podawanie z innymi środkami znieczulającymi miejscowo

Działanie toksyczne środków znieczulających miejscowo jest addytywne i podczas ich jednoczesnego podawania, biorąc pod uwagę dawkę środka znieczulającego miejscowo i rozszerzony profil właściwości farmakokinetycznych produktu leczniczego EXPAREL liposomal, należy zachować ostrożność, w tym monitorować pacjenta w kierunku skutków neurologicznych i sercowo-naczyniowych związanych z toksycznością ogólnoustrojową wywołaną środkami znieczulającymi miejscowo. Patrz punkt 4.5.

Produkt leczniczy EXPAREL liposomal jest preparatem liposomalnym i nie należy go stosować zamiennie z innymi postaciami bupiwakainy. Bupiwakainy chlorowodorek (postacie o natychmiastowym uwalnianiu) i produkt leczniczy EXPAREL liposomal można podawać jednocześnie w tej samej strzykawce, jeśli tylko stosunek dawki w miligramach roztworu bupiwakainy do produktu EXPAREL liposomal nie przekracza 1:2. Przygotowując mieszaninę, całkowita ilość użytej bupiwakainy (produkt leczniczy EXPAREL liposomal + bupiwakainy chlorowodorek) nie

powinna przekraczać równoważności 400 mg bupiwakainy chlorowodoru u dorosłych. Więcej informacji, patrz punkt 4.4.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat lub powyżej)*

Należy zachować ostrożność dobierając dawkę produktu leczniczego EXPAREL liposomal dla pacjentów w podeszłym wieku, ponieważ wiadomo, iż bupiwakaina jest w dużym stopniu wydalana przez nerki i ryzyko wystąpienia toksycznych reakcji na bupiwakainę może być większe u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania, jednak nie można wykluczyć większej wrażliwości niektórych starszych osób (patrz punkt 5.1 i 5.2).

U pacjentów w podeszłym wieku może zwiększać się ryzyko upadków.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Wiadomo, że bupiwakaina lub jej metabolity są w dużym stopniu wydalane przez nerki i ryzyko wystąpienia reakcji toksycznych może być większe u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Podczas dobierania dawki produktu leczniczego EXPAREL liposomal należy wziąć pod uwagę zaburzenia czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Bupiwakaina jest metabolizowana przez wątrobę. Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik 5-6 w skali Child-Pugh) ani umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (wynik 7-9 w skali Child-Pugh). Brak wystarczających danych, aby można było zalecać stosowanie produktu leczniczego EXPAREL liposomal u pacjentów z ciężkimi (wynik  $\geq 10$  w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

##### *Dzieci i młodzież*

Produkt leczniczy EXPAREL liposomal można podawać dzieciom w wieku 6 lat lub starszym w pojedynczej dawce 4 mg/kg mc. (maksymalna dawka nie może przekraczać 266 mg) jako znieczulenie wokół pola zabiegowego w leczeniu somatycznego bólu pooperacyjnego pochodzącego z małych lub średnich ran chirurgicznych.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego EXPAREL liposomal podawanego jako znieczulenie wokół pola zabiegowego u dzieci w wieku od 1 roku do poniżej 6 lat, ani jako blokada nerwu u dzieci w wieku od 1 roku do poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Produktu leczniczego EXPAREL liposomal nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia, gdyż noworodki i niemowlęta mają obniżoną zdolność metabolizowania środków znieczulających ze względu na niedojrzały układ wrotny wątroby.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy EXPAREL liposomal przeznaczony jest wyłącznie do podawania w postaci nasączania iniekcyjnego lub okołonerwowo.

Produkt leczniczy EXPAREL liposomal przeznaczony jest do podawania wyłącznie w pojedynczej dawce.

Produkt leczniczy EXPAREL liposomal należy wstrzykiwać powoli (na ogół 1 ml do 2 ml na wstrzyknięcie) z częstą aspiracją, jeśli jest to klinicznie właściwe, w celu sprawdzenia obecności krwi i minimalizacji ryzyka niezamierzonego wstrzyknięcia donaczyniowego.

Produkt leczniczy EXPAREL liposomal należy podawać igłą o średnicy co najmniej 25G w celu utrzymania spójności strukturalnej liposomalnych pęcherzyków z bupiwakainą.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na amidowe produkty lecznicze znieczulające miejscowo.
- Znieczulenie okołoszyjkowe macicy podczas zabiegów położniczych ze względu na ryzyko wystąpienia bradykardii u płodu lub zgonu płodu.
- Podanie donaczyniowe.
- Podanie dostawowe (patrz punkt 4.4).

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania podczas dużych zabiegów chirurgicznych w zakresie jamy brzusznej, naczyń krwionośnych i klatki piersiowej.

#### Ogólnoustrojowa toksyczność środków znieczulających miejscowo (ang. *local anaesthetic systemic toxicity, LAST*)

Ze względu na istniejące ryzyko wystąpienia ciężkich, zagrażających życiu reakcji niepożądanych związanych z podawaniem bupiwakainy, wszelkie produkty zawierające bupiwakainę należy podawać w zakładach opieki zdrowotnej zatrudniających przeszkolony personel i wyposażonych w odpowiedni sprzęt, aby móc bezzwłocznie leczyć pacjentów, u których wystąpią objawy toksycznego działania na układ nerwowy lub serce.

Po wstrzyknięciu bupiwakainy należy prowadzić ścisłą i ciągłą obserwację parametrów życiowych związanych z układem sercowo-naczyniowym i oddechowym (dostateczność wentylacji płuc) oraz stanu świadomości pacjenta. Wczesnymi objawami ostrzegawczymi toksycznego działania na ośrodkowy układ nerwowy mogą być: niepokój ruchowy, lęk, niespójna mowa, uczucie omdlenia, drętwienie i mrowienie jamy ustnej i warg, metaliczny posmak w ustach, szum uszny, zawroty głowy, nieostre widzenie, drżenie mięśniowe, drganie mięśni, depresja lub senność.

Toksyczne stężenie środków znieczulających miejscowo we krwi obniża przewodzenie i pobudliwość mięśnia sercowego, co może prowadzić do bloku przedsionkowo-komorowego, komorowego zaburzenia rytmu serca i zatrzymania krążenia zakończonego zgonem. Ponadto toksyczne stężenie środków znieczulających miejscowo we krwi zmniejsza kurczliwość mięśnia sercowego i powoduje rozszerzenie naczyń obwodowych, prowadząc do zmniejszenia pojemności minutowej i obniżenia ciśnienia tętniczego krwi.

Ostre stany nagłe wywołane toksycznym działaniem na układ nerwowy lub sercowo-naczyniowy po podaniu leków znieczulających o miejscowym działaniu są zazwyczaj związane z wysokim stężeniem w osoczu występującym w czasie terapeutycznego stosowania środków znieczulających o miejscowym działaniu lub w wyniku niezamierzonego wstrzyknięcia donaczyniowego roztworu leku znieczulającego miejscowo (patrz punkt 4.3 i 4.9).

Wstrzyknięcia wielokrotnych dawek bupiwakainy i innych produktów amidowych może prowadzić do znacznego zwiększania się ich stężenia w osoczu po podawaniu każdej kolejnej dawki w wyniku powolnej kumulacji substancji czynnej lub jej metabolitów, lub z powodu ich powolnego rozkładu metabolicznego. Tolerancja zwiększonego stężenia we krwi jest różna w zależności od stanu zdrowia pacjenta.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano potencjalne przypadki LAST. Chociaż w większości tych przypadków czas do wystąpienia objawów wynosił mniej niż 1 godzinę po podaniu produktu leczniczego EXPAREL liposomal, zgłoszono kilka przypadków, w których czas do wystąpienia objawów wynosił ponad 24 godziny. Nie stwierdzono korelacji przypadków potencjalnej

LAST z zabiegiem chirurgicznym lub drogą podania produktu leczniczego EXPAREL liposomal, jednak ponowne podanie tego produktu EXPAREL liposomal, przedawkowanie lub jednoczesne stosowanie z innymi środkami znieczulającymi miejscowo może zwiększać ryzyko wystąpienia LAST (patrz punkt 4.5).

### Działanie neurologiczne

Reakcje ze strony ośrodkowego układu nerwowego charakteryzują się pobudzeniem i (lub) depresją. Może wystąpić niepokój ruchowy, lęk, zawroty głowy, szum uszny, nieostre widzenie lub drżenie mięśniowe, które mogą prowadzić to drgawek. Pobudzenie może być jednak przemijające lub może nie występować, przy czym depresja jest wtedy pierwszym objawem działania niepożądanego. W krótkim czasie po depresji może wystąpić senność przechodząca w utratę przytomności i zatrzymanie oddechu. Inne objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego mogą obejmować nudności, wymioty, dreszcze i zwężenie źrenic. Częstość występowania drgawek związanych z zastosowaniem środków znieczulających o działaniu miejscowym różni się w zależności od użytej metody znieczulenia i całkowitej podanej dawki.

Skutki neurologiczne po znieczuleniu nasiękowym wokół pola zabiegowego mogą obejmować nieprzemijające znieczulenie, parestezje, osłabienie i porażenie, przy czym wszystkie te objawy mogą ustępować powoli, ustąpić częściowo lub mogą być utrwalone.

### Zaburzenia czynności układu krążenia

Bupiwakainę należy również stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności układu sercowo-naczyniowego, ponieważ może być u nich osłabiona kompensacja zmian czynnościowych związanych z wydłużeniem przewodnictwa przedsionkowo-komorowego, które jest wywoływane przez te produkty lecznicze.

### Zaburzenia czynności wątroby

Bupiwakaina jest metabolizowana przez wątrobę, dlatego należy ją stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą wątroby. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia toksycznego stężenia produktu w osoczu, ponieważ metabolizm środków znieczulających miejscowo jest u nich upośledzony. U pacjentów z chorobą wątroby o umiarkowanym i ciężkim nasileniu należy rozważyć prowadzenie zwiększonego monitorowania w kierunku ogólnoustrojowej toksyczności środków działających miejscowo (patrz punkty 4.2 i 5.2).

### Zaburzenia czynności nerek

Jedynie 6% bupiwakainy jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Wiadomo, że metabolity bupiwakainy są w dużym stopniu wydalane przez nerki. Wydalanie z moczem zależy od przepływu krwi przez układ moczowy i czynników wpływających na pH moczu. Zakwaszenie moczu przyspiesza eliminację środków znieczulających miejscowo przez nerki. Choroba nerek, obecność czynników wpływających na pH moczu i przepływ krwi przez nerki mogą wywoływać istotne zmiany różnych parametrów farmakokinetycznych środków znieczulających miejscowo. Z tego względu ryzyko wystąpienia toksycznych reakcji na ten produkt leczniczy może być większe u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

### Reakcje alergiczne

W rzadkich przypadkach mogą wystąpić reakcje typu alergicznego w wyniku nadwrażliwości na środek znieczulający miejscowo lub na inne składniki produktu. Te reakcje objawiają się pokrzywką, świądem, rumieniem, obrzękiem naczynioruchowym (w tym obrzękiem krtani), częstoskurczem, kichaniem, nudnościami, wymiotami, zawrotami głowy, omdleniem, nadmiernym poceniem się, podwyższoną temperaturą i możliwymi objawami podobnymi do objawów rzekomoanafilaktycznych (w tym ciężkim niedociśnieniem tętniczym). Zgłaszano przypadki wrażliwości krzyżowej na środki

należące do grupy środków znieczulających miejscowo o budowie amidowej. Objawy alergiczne należy leczyć objawowo.

### Chondroliza

Wlewy dostawowe środków znieczulających miejscowo, w tym produktu EXPAREL liposomal, po artroskopii i innych zabiegach chirurgicznych są przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki chondrolizy u pacjentów, którym podano takie wlewy.

### Methemoglobinemia

Zgłaszano przypadki methemoglobinemii związanej ze stosowaniem środków znieczulających miejscowo. Chociaż ryzyko wystąpienia methemoglobinemii dotyczy wszystkich pacjentów, niemowlęta w wieku poniżej 6 miesięcy oraz pacjenci z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, wrodzoną lub idiopatyczną methemoglobinemią, chorobą serca lub płuc, lub jednocześnie narażeni na działanie środków utleniających lub ich metabolitów (patrz punkt 4.5) są bardziej podatni na pojawienie się objawów klinicznych tej choroby. Jeśli u tych pacjentów istnieje konieczność zastosowania środków znieczulających miejscowo, zaleca się ścisłą obserwację w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych methemoglobinemii.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe methemoglobinemii mogą wystąpić natychmiast lub mogą być opóźnione kilka godzin po narażeniu i cechują się siniczym przebarwieniem skóry i nieprawidłowym zabarwieniem krwi. Stężenie methemoglobiny może ciągle wzrastać, dlatego wymagane jest zastosowanie natychmiastowego leczenia, aby zapobiec ciężkim działaniom niepożądanym ze strony ośrodkowego układu nerwowego i układu sercowo-naczyniowego obejmującym napady drgawek, śpiączkę, zaburzenia rytmu serca i zgon. Należy zaprzestać stosowania bupiwakainy oraz innych utleniających produktów leczniczych. W zależności od stopnia nasilenia objawów, pacjenci mogą reagować na leczenie wspomagające (tj. tlenoterapia, nawadnianie). Poważniejsze objawy mogą wymagać leczenia błękitem metylenowym, wymiennym przetoczeniem krwi lub hiperbaryczną terapią tlenową.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności swoiste dla produktu EXPAREL liposomal

Różne postacie bupiwakainy nie są równoważne biologicznie, nawet jeśli dawka w miligramach jest taka sama. Z tego względu zamiana dawkowania innych postaci bupiwakainy na dawkę produktu leczniczego EXPAREL liposomal, i odwrotnie, nie jest możliwa. Nie należy zastępować innymi produktami leczniczymi zawierającymi bupiwakainę.

Należy zachować ostrożność podając jednocześnie produkt leczniczy EXPAREL liposomal i bupiwakainy chlorowodorek, szczególnie w miejsca silnie unaczynione, gdzie oczekuje się zwiększonego wchłaniania ogólnoustrojowego. Nie badano stosowania produktu leczniczego EXPAREL z innymi środkami znieczulającymi miejscowo u dzieci i nie jest to zalecane.

W badaniach klinicznych nie badano użycia produktu leczniczego EXPAREL liposomal, po którym następowало zastosowanie innych postaci bupiwakainy. Jednak w zależności od sytuacji klinicznej można podawać bupiwakainy chlorowodorek, uwzględniając odpowiednie profile właściwości farmakokinetycznych i indywidualne czynniki dotyczące pacjenta. Jak w przypadku wszystkich środków znieczulających miejscowo, lekarz musi ocenić ryzyko ogólnoustrojowej toksyczności wywołanej środkami znieczulającymi miejscowo na podstawie całkowitej dawki w odniesieniu do czasu podania.

Nie badano następujących sposobów podawania produktu leczniczego EXPAREL liposomal:

- zewnątrzoponowo
- dokanałowo

i z tego względu nie zaleca się jego stosowania w tych rodzajach znieczulenia ani tymi drogami podawania.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego EXPAREL liposomal do blokady nerwu udowego, jeśli plan rehabilitacji pacjenta obejmuje wczesne uruchamianie i wstawanie (patrz punkt 4.7). Po zastosowaniu produktu leczniczego EXPAREL liposomal może wystąpić utrata czucia i (lub) sprawności ruchowej, jednak jest to przemijające, a stopień i czas trwania tych objawów są zależne od miejsca wstrzyknięcia i wielkości podanej dawki. Jak wykazano w badaniach klinicznych, wszelka przemijająca utrata czucia i (lub) sprawności ruchowej może utrzymywać się do 5 dni.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

##### *Sód*

Produkt leczniczy zawiera 21 mg sodu na fiolkę o objętości 10 ml i 42 mg sodu na fiolkę o objętości 20 ml, co odpowiada odpowiednio 1,1% i 2,1% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

##### Stosowanie produktu leczniczego EXPAREL liposomal z innymi środkami znieczulającymi miejscowo

Stosując dodatkowe środki znieczulające miejscowo w ciągu 96 godzin po podaniu produktu leczniczego EXPAREL liposomal, należy wziąć pod uwagę całkowite narażenie na bupiwakainę.

Produkt leczniczy EXPAREL liposomal należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inne środki znieczulające miejscowo lub substancje czynne strukturalnie podobne do amidowych środków znieczulających miejscowo, np. niektóre leki przeciwwarytmiczne, jak lidokaina i meksyletyna, gdyż ich ogólnoustrojowe działanie toksyczne ma charakter addytywny.

##### *Inne produkty zawierające bupiwakainę*

Wpływ na właściwości farmakokinetyczne i (lub) fizykochemiczne produktu leczniczego EXPAREL liposomal podczas jednoczesnego podawania z bupiwakainy chlorowodorkiem zależy od stężenia. Z tego względu bupiwakainy chlorowodorek można podawać jednocześnie w tej samej strzykawce, jeśli tylko stosunek dawki w miligramach roztworu bupiwakainy chlorowodorku do produktu leczniczego EXPAREL liposomal nie przekracza 1:2. Całkowita ilość bupiwakainy chlorowodorku i produktu leczniczego EXPAREL liposomal podawanych jednocześnie nie powinna przekraczać równoważności 400 mg bupiwakainy chlorowodorku u dorosłych (patrz punkty 4.4 i 4.6).

##### *Środki znieczulające miejscowo niezawierające bupiwakainy*

Produkt leczniczy EXPAREL liposomal można mieszać wyłącznie z bupiwakainą, gdyż wykazano, iż mieszanie z lidokainą, ropiwakainą lub mepiwakainą powoduje natychmiastowe uwolnienie bupiwakainy z wielopięcherzykowych liposomów systemu dostarczania leku. Kiedy produkt leczniczy EXPAREL liposomal mieszany jest z lidokainą, lidokaina wiąże się z liposomami prowadząc do natychmiastowego wypierania i uwalniania bupiwakainy. Tego procesu można uniknąć, podając produkt leczniczy EXPAREL liposomal co najmniej 20 minut po podaniu lidokainy. Brak danych, które potwierdzałyby możliwość podawania innych środków znieczulających miejscowo przed podaniem produktu leczniczego EXPAREL liposomal.

##### Utleniające produkty lecznicze

Pacjenci otrzymujący środki znieczulające miejscowo mogą znajdować się w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia methemoglobinemii podczas jednoczesnego narażenia na działanie następujących utleniających produktów leczniczych:

- azotany/azotyny- nitrogliceryna, nitroprusydek, tlenek azotu, podtlenek azotu;
- środki znieczulające miejscowo - benzokaina, lidokaina, bupiwakaina, mepiwakaina, tetrakaina, prilokaina, prokaina, artikaina, ropiwakaina;
- przeciwnowotworowe produkty lecznicze - cyklofosamid, flutamid, rasborykaza, izofamid, hydroksymocznik;
- antybiotyki - dapson, sulfonamidy, nitrofurantoina, kwas paraaminosalicylowy;



- leki przeciwmalaryczne - chlorochina, prymachina;
- leki przeciwdrgawkowe - fenytoina, walproinian sodu, fenobarbital;
- inne produkty lecznicze - acetaminofen, metoklopramid, sulfonamidy (np. sulfasalazyna), chinina.

#### Inne produkty lecznicze

W przypadku zastosowania miejscowego środka odkażającego, np. jodopowidonu, należy przed podaniem produktu leczniczego EXPAREL liposomal w ten obszar odczekać, aż miejsce zastosowania środka odkażającego wyschnie EXPAREL liposomal. Nie wolno dopuścić, aby doszło do kontaktu produktu EXPAREL liposomal ze środkami odkażającymi, takimi jak roztwór jodopowidonu (patrz punkt 6.2).

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania bupiwakainy u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy EXPAREL liposomal nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

#### Karmienie piersią

Bupiwakaina i jej metabolit, pipekoloksylidyd, są obecne w mleku ludzkim w niewielkich ilościach. Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego na organizm dzieci karmionych piersią lub wpływu produktu leczniczego na wydzielanie mleka. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią, należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu EXPAREL liposomal biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

#### Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu produktu EXPAREL liposomal na płodność.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Bupiwakaina może wywierać znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów należy poinformować z wyprzedzeniem, że dyspersja liposomalna bupiwakainy może powodować przemijającą utratę czucia lub sprawności ruchowej. Potencjalna utrata czucia i (lub) sprawności ruchowej po zastosowaniu produktu EXPAREL liposomal jest przemijająca i różni się pod względem stopnia i czasu trwania w zależności od miejsca wstrzyknięcia, drogi podania (tj. znieczulenie wokół pola zabiegowego lub blokada nerwów) i wielkości podawanej dawki i może trwać do 5 dni, jak obserwowano w badaniach klinicznych.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 5\%$ ) związanymi ze stosowaniem produktu EXPAREL liposomal w badaniach klinicznych były zaburzenia smaku (6,0%) i niedoczulica w obrębie jamy ustnej (6,5%).

Najważniejszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu EXPAREL liposomal były ogólnoustrojowe reakcje toksyczne. Ogólnoustrojowe reakcje toksyczne pojawiają się zazwyczaj w krótkim czasie po podaniu bupiwakainy, ale w niektórych przypadkach mogą być opóźnione. Ciężkie ogólnoustrojowe reakcje toksyczne dotyczące układu nerwowego po

zastosowaniu produktu EXPAREL liposomal mogą prowadzić do drgawek (< 0,001% przypadków według danych po wprowadzeniu produktu do obrotu). Ciężkie toksyczne działanie na serce produktu EXPAREL liposomal może prowadzić do ciężkich zaburzeń rytmu serca (0,7% przypadków w badaniach klinicznych), ciężkiego niedociśnienia tętniczego (0,7% przypadków w badaniach klinicznych) i (lub) zatrzymania krążenia (< 0,001% przypadków według danych po wprowadzeniu produktu do obrotu).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych występujących u dorosłych

Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu EXPAREL liposomal u dorosłych obserwowane w badaniach klinicznych i podczas monitorowania po wprowadzeniu produktu do obrotu przedstawiono w Tabeli 1 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz według częstości występowania. Częstość występowania określona jest jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 1 Tabela działań niepożądanych leku u dorosłych**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	Nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne	Rzadko	Stan splątania, lęk
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zaburzenia smaku
	Niezbyt często	Zaburzenia sprawności ruchowej, utrata czucia, zawroty głowy, senność, niedoczulica, uczucie pieczenia, ból głowy
	Rzadko	Omdlenie, monoplegia, stan przedomdleniowy, ospałość
	Częstość nieznana	Napad drgawek, porażenie
Zaburzenia oka	Rzadko	Zaburzenia widzenia, nieostre widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Rzadko	Podwójne słyszenie (diplacsis)
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Rzadkoskurcz, częstoskurcz
	Rzadko	Migotanie przedsionków, tachyarytmia, częstoskurcz zatokowy
	Częstość nieznana	Zatrzymanie krążenia
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Niedociśnienie tętnicze
	Rzadko	Nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry twarzy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	Bezdech, hipoksja, niedodma, duszność, ból jamy ustnej i gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Wymioty, zaparcia, niedoczulica w obrębie jamy ustnej, nudności
	Rzadko	Hematochezja, dysfagia, rozdęcie brzucha, dyskomfort w obrębie brzucha, ból nadbrzusza, biegunka, nadmierne wydzielanie śliny, suchość w jamie ustnej, dyspepsja, świąd błony śluzowej jamy ustnej, parestezja błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Pokrzywka, uogólniony świąd, świąd, podrażnienie skóry
	Rzadko	Osutka polekowa, nadmierne pocenie się, rumień, wysypka, przebarwienie paznokci
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Zmniejszenie sprawności ruchowej, osłabienie siły mięśniowej, skurcze mięśni, drganie mięśniowe, ból stawów
	Rzadko	Obrzęk stawów, ból w pachwinie, sztywność stawów, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból w kończynach

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Częstość nieznana	Zastój moczu w nerkach
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Gorączka
	Rzadko	Opuchnięcie obwodowe, niewieńcowy ból w klatce piersiowej, dreszcze, uczucie gorąca, ból w miejscu wstrzyknięcia, ból
	Częstość nieznana	Brak skuteczności
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej
	Rzadko	Uniesienie odcinka ST w elektrokardiogramie, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zwiększona liczba białych krwinek
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	Siniaki, obrzęk pozabiegowy, upadek
	Rzadko	Uraz mięśni, nagromadzenie się płynu surowiczego, powikłania dotyczące rany, rumień w miejscu nacięcia, ból w czasie zabiegu
	Częstość nieznana	Ogólnoustrojowa toksyczność środków znieczulających miejscowo (LAST)

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych występujących u dzieci i młodzieży

Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu EXPAREL liposomal u dzieci i młodzieży obserwowane w badaniach klinicznych i podczas monitorowania po wprowadzeniu produktu do obrotu przedstawiono w Tabeli 2 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz według częstości występowania. Częstość występowania określona jest jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 2 Tabela działań niepożądanych leku u dzieci**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne	Często	Lęk
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Niedoczulica, parestezja, uczucie pieczenia, zawroty głowy, zaburzenia smaku i omdlenie
	Częstość nieznana	Senność
Zaburzenia oka	Często	Zaburzenia widzenia, nieostre widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Niedosłuch
Zaburzenia serca	Bardzo często	Częstoskurcz
	Często	Rzadkoskurcz
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Niedociśnienie tętnicze
	Często	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność, tachypnoe
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Wymioty, zaparcia, nudności
	Często	Ból brzucha, biegunka, niedoczulica w obrębie jamy ustnej, dyspepsja
	Bardzo często	Świąd

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Drganie mięśniowe
	Często	Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból w kończynie, osłabienie siły mięśniowej, skurcze mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Ból w klatce piersiowej, gorączka
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Opóźniony powrót do zdrowia po znieczuleniu, nagromadzenie się płynu surowiczego, upadek
	Częstość nieznana	Ogólnoustrojowa toksyczność środków znieczulających miejscowo (LAST)

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## 4.9 Przedawkowanie

### Obraz kliniczny

Zgłaszano rzadkie przypadki przedawkowania produktu EXPAREL liposomal podawanego w monoterapii lub w skojarzeniu z innym środkiem znieczulającym miejscowo. Ogólnoustrojowe reakcje toksyczne, dotyczące głównie ośrodkowego układu nerwowego i układu sercowo-naczyniowego, mogą wystąpić przy wysokich stężeniach środków znieczulających miejscowo we krwi. Z reakcjami niepożądanymi związanych było około 30% zgłoszonych przypadków przedawkowania.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania mogą obejmować objawy dotyczące OUN (drętwienie wokół ust, zawroty głowy, dyzartria, splątanie, zaburzenia psychiczne, zaburzenia czucia i widzenia i ostatecznie drgawki) oraz skutki sercowo-naczyniowe (od nadciśnienia i częstoskurczu, po zapaść krążeniową, hipotonię, rzadkoskurcz i asystolię).

### Postępowanie w przedawkowaniu środków znieczulających miejscowo

Po zaobserwowaniu pierwszych objawów przedawkowania środków znieczulających miejscowo należy podać tlen.

Pierwszym krokiem w leczeniu drgawek, a także zmniejszenia wentylacji pęcherzykowej lub bezdechu, jest natychmiastowe podjęcie czynności w celu utrzymania drożności dróg oddechowych i stosowanie wentylacji wspomaganą lub kontrolowaną tlenem przy użyciu systemu dostarczania tlenu przez maskę zapewniającego natychmiastowe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych.

Natychmiast po wykonaniu czynności zapewniających wentylację należy ocenić wydajność krążenia, pamiętając, że produkty lecznicze stosowane w leczeniu drgawek niekiedy osłabiają krążenie po podaniu dożylnym. Jeśli drgawki utrzymują się pomimo zastosowania odpowiedniego wspomaganie oddechu i jeśli pozwala na to stan krążenia, można podawać dożylnie w niewielkich przyrostach barbituran o ultrakrótkim czasie działania (np. tiopental lub tiamylal) lub benzodiazepinę (np. diazepam). Leczenie wspomagające depresji krążeniowej może wymagać dożylnego podania płynów i, kiedy właściwe, środka o działaniu wazopresyjnym w zależności od stanu klinicznego pacjenta (np. efedryny w celu zwiększenia siły skurczu mięśnia sercowego).

Jeśli leczenie drgawek i depresji krążeniowej nie zostanie podjęte natychmiast, może dojść do hipoksji, kwasicy, rzadkoskurczu, arytmii i zatrzymania krążenia. W razie zatrzymania krążenia, należy podjąć standardową resuscytację krążeniowo-oddechową.

Jeśli po wstępnym podaniu tlenu przez maskę wystąpią trudności z utrzymaniem drożności dróg oddechowych lub jeśli wskazane jest wydłużone wspomaganie oddychania (wentylacja wspomagana lub kontrolowana), może być wskazana intubacja dotchawicza z zastosowaniem produktów leczniczych.

W niektórych przypadkach po wprowadzeniu produktu do obrotu w leczeniu przedawkowania stosowano emulsję tłuszczową.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki znieczulające miejscowo, amidy, Kod ATC: N01BB01

#### Mechanizm działania

Bupiwakaina jest chemicznie i farmakologicznie powiązana z amidowymi środkami znieczulającymi miejscowo. Jest ona homologiem mepiwakainy i jest chemicznie powiązana z lidokainą.

Środki znieczulające miejscowo blokują powstawanie i przewodzenie impulsów nerwowych prawdopodobnie poprzez zwiększenie progu pobudliwości elektrycznej nerwów, spowalnianie rozchodzenia się impulsów nerwowych i zmniejszanie szybkości wzrostu potencjału czynnościowego.

#### Działanie farmakodynamiczne

Ogólnoustrojowe wchłanianie środków znieczulających miejscowo wpływa na układ sercowo-naczyniowy i ośrodkowy układ nerwowy. Przy stężeniu we krwi osiąganym po podaniu typowych dawek terapeutycznych standardowymi drogami podania, zmiany w przewodzeniu impulsów elektrycznych, pobudliwości, okresie refrakcji i kurczliwości mięśnia sercowego i obwodowym oporze naczyniowym są minimalne. Toksyczne stężenie miejscowo działających środków znieczulających we krwi obniża jednak przewodzenie i pobudliwość mięśnia sercowego, co może prowadzić do bloku przedsionkowo-komorowego, komorowego zaburzenia rytmu serca i zatrzymania krążenia, które może prowadzić do zgonu. Ponadto toksyczne stężenie miejscowo działających środków znieczulających we krwi zmniejsza kurczliwość mięśnia sercowego i powoduje rozszerzenie naczyń obwodowych, prowadząc do zmniejszenia pojemności minutowej i obniżenia ciśnienia tętniczego krwi.

Stężenie bupiwakainy w osoczu związane z toksycznością może być różne. Choć wczesne subiektywne objawy toksyczności dotyczące OUN po podaniu bupiwakainy zgłaszano dla stężeń od 2000 do 4000 ng/ml, zgłaszano również przypadki występowania objawów toksyczności przy stężeniach 800 ng/ml.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Badania kliniczne potwierdzające skuteczność*

Skuteczność produktu EXPAREL liposomal oceniano w czterech badaniach klinicznych z grupą kontrolną prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 703 pacjentów z ostrym bólem o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (nasilenie bólu  $\geq 4$  w skali 0-10). Ból ostry oceniano przez okres 24 godzin w przypadku operacji palucha koślawego, 48 godzin po całkowitej endoprotezoplastyce stawu barkowego/ rekonstrukcji stożka rotatora i 72 godzin po zabiegu wycięcia guzków krwawniczych i całkowitej endoprotezoplastyce stawu kolanowego. Spośród 703 pacjentów, 352 pacjentów otrzymało produkt leczniczy EXPAREL liposomal, a 351 pacjentów otrzymało

placebo. Płeć pacjentów odpowiadała rodzajowi zabiegu chirurgicznego (stosunek mężczyzn do kobiet 329/374), średni wiek wynosił 53,4 lata (zakres 18-88 lat [23,2% (n = 163) pacjentów było w wieku  $\geq$  65 lat, a 6,3% (n = 44) pacjentów było w wieku  $\geq$  75 lat (tzn. w podeszłym wieku)]), wskaźnik BMI wynosił 27,9 kg/m<sup>2</sup> (zakres 18,7-43,9) oraz przeważali pacjenci rasy białej (82,9%). Pierwszorzędownym punktem końcowym we wszystkich głównych badaniach była wartość pola pod krzywą (ang. *area under the curve*, *AUC*) w zakresie nasilenia bólu. We wszystkich badaniach dostępne było interwencyjne leczenie bólu dostosowywane do rodzaju zabiegu chirurgicznego i praktyki klinicznej obowiązującej w czasie prowadzenia badania.

**Tabela 3 Zestawienie głównych wyników dla punktów końcowych dotyczących bólu w badaniach III fazy**

Badanie / Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Dawka produktu EXPAREL liposomal (n) / Grupa kontrolna (n)	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Różnica w leczeniu (95% CI)	P-wartość <sup>a</sup>
<b>Zestawienie głównych wyników dla punktów końcowych dotyczących bólu w badaniach z zastosowaniem środków znieczulających miejscowo</b>				
Znieczulenie nasiękowe wokół pola zabiegowego / wycięcie guzków krwawniczych	266 mg (94) / placebo (93)	AUC NRS-R <sub>0-72</sub>	-61 (-90; -31)	<0,0001
Znieczulenie nasiękowe wokół pola zabiegowego / operacja palucha koślawego	106 mg (97) / placebo (96)	AUC NRS-R <sub>0-24</sub>	-22 (-35; -10)	0,0005
<b>Zestawienie głównych wyników dla punktów końcowych dotyczących bólu w badaniach z zastosowaniem środków do znieczulenia regionalnego</b>				
Blokada nerwu udowego / TKA <sup>b</sup>	266 mg (92) / placebo (91)	AUC NRS-R <sub>0-72</sub>	-96,5 (-144; -49)	<0,0001
Blokada splotu ramiennego / TSA/RCR	133 mg (69) / placebo (71)	AUC VAS <sub>0-48</sub>	-118 (-151; -84)	<0,0001

<sup>a</sup>: równoważna p-wartość; b: Badanie dotyczące TKA było połączonym badaniem fazy II (część 1) i fazy III (część 2); przedstawiono tutaj tylko wyniki dla fazy III.

AUC: pole pod krzywą (ang. *area under the curve*); NRS-R: numeryczna skala oceny bólu w spoczynku (ang. *numeric rating scale at rest*); TKA: całkowita endoprotezoplastyka stawu kolanowego (ang. *total knee arthroplasty*); VAS: wizualna skala analogowa (ang. *visual analogue scale*); TSA: całkowita endoprotezoplastyka stawu barkowego (ang. *total shoulder arthroplasty*); RCR: rekonstrukcja stożka rotatora (ang. *rotator cuff repair*); (n): liczba uczestników.

**Tabela 4 Zestawienie głównych wyników dla punktów końcowych dotyczących stosowania opioidów w badaniach III fazy**

Rodzaj blokady / Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Dawka produktu EXPAREL liposomal (n) / Grupa kontrolna (n)	Interwencyjne zastosowanie opioidów	Pacjenci, u których nie stosowano opioidów
<b>Zestawienie głównych wyników dla punktów końcowych dotyczących opioidów w badaniach z zastosowaniem środków znieczulających miejscowo</b>			
Znieczulenie nasiękowe wokół pola zabiegowego / wycięcie guzków krwawniczych	266 mg / Placebo	Średnia geometryczna LS: 9,9 vs. 18,2 MME  (45% zmniejszenie stosunku średnich geometrycznych wyznaczonych metodą najmniejszych kwadratów w okresie 72 godzin; p=0,0006)	Bez podawania opioidów przez okres 72 godzin:  (26/94) w grupie otrzymującej produkt leczniczy EXPAREL liposomal vs. (9/93)

Rodzaj blokady / Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Dawka produktu EXPAREL liposomal (n) / Grupa kontrolna (n)	Interwencyjne zastosowanie opioidów	Pacjenci, u których nie stosowano opiodów
			w grupie placebo (p=0,0007)
Znieczulenie nasiękowe wokół pola zabiegowego / operacja palucha koślawego	106 mg / Placebo	Średnia LS 3,8 vs. 4,7 tabletki  (19% zmniejszenie średniej liczby tabletek leku przeciwbołowego Percocet (5 mg oksykodonu / 325 mg paracetamolu) przyjętych w okresie 24 godzin; p=0,0077)	Bez podawania opiodów przez okres 24 godzin:  (7/97) w grupie otrzymującej produkt lecniczy EXPAREL liposomal vs. (1/96) w grupie placebo (p=0,040)
<b>Zestawienie głównych wyników dla punktów końcowych dotyczących opiodów w badaniach z zastosowaniem środków do znieczulenia regionalnego</b>			
Blokada nerwu udowego <sup>a</sup> / TKA	266 mg / Placebo	Średnia geometryczna LS: 93,2 vs. 122,1 MME  (26% zmniejszenie stosunku średnich geometrycznych LS w okresie 72 godzin; p=0,0016)	W żadnej grupie nie było pacjentów, którzy nie zastosowaliby leku opiodowego w ciągu 72 godzin.
Blokada splotu ramiennego / TSA/RCR	133 mg / Placebo	Średnia LS: 25,0 vs. 109,7 MME  (77% zmniejszenie stosunku średnich geometrycznych LS w okresie 48 godzin; p<0,0001)	Bez podawania opiodów w ciągu 48 godzin:  (9/69) w grupie otrzymującej produkt lecniczy EXPAREL liposomal vs. (1/71) w grupie placebo (p=0,008)

<sup>a</sup>: Badanie dotyczące TKA było połączonym badaniem fazy II (część 1) i fazy III (część 2).

TKA: całkowita endoprotezoplastyka stawu kolanowego (ang. *total knee arthroplasty*); TSA: całkowita endoprotezoplastyka stawu barkowego (ang. *total shoulder arthroplasty*); RCR: rekonstrukcja stożka rotatora (ang. *rotator cuff repair*); MME = metody momentów (ang. *Methods-of-Moments*); LS = najmniejszy kwadrat (ang. *least square*).

Spśród 1645 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych produktu leczniczego EXPAREL liposomal stosowanego do znieczulenia nasiękowego wokół pola zabiegowego i blokady nerwów obwodowych, 469 pacjentów było w wieku 65 lat lub powyżej, a 122 pacjentów było w wieku 75 lat lub powyżej.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego EXPAREL liposomal w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zakresie znieczulenia po zabiegu chirurgicznym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka produktu leczniczego EXPAREL stosowanego do znieczulenia wokół pola zabiegowego u dzieci w wieku 6 lat lub starszych poparte są danymi pochodzącymi z badania 319 – otwartego, wielośrodkowego badania III fazy oceniającego zastosowanie produktu leczniczego EXPAREL podawanego przez nasączenie iniekcyjne dzieciom i młodzieży w wieku od 12 lat do mniej niż 17 lat poddawanych operacji kręgosłupa (Grupa 1, n = 61) oraz u dzieci w wieku od 6 lat do mniej niż 12 lat, u których wykonywano operację kręgosłupa lub operację serca (Grupa 2, n = 34). W Grupie 1 uczestników randomizowano 1:1 do otrzymania jednej dawki albo produktu leczniczego EXPAREL 4 mg/kg mc. (maksymalnie 266 mg), albo bupiwakainy chlorowodoru 2 mg/kg mc. (maksymalnie 175 mg). W Grupie 2 wszyscy uczestnicy otrzymali jedną dawkę produktu leczniczego EXPAREL 4 mg/kg mc. (maksymalnie 266 mg). Pierwszorzędowym

celem tego badania była ocena farmakokinetyki produktu leczniczego EXPAREL u dzieci w wieku 6 lat i starszych.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt leczniczy EXPAREL liposomal to bupiwakaina kapsułkowana w liposomach wielopęcherzykowego liposomalnego systemu dostarczania leku. Po podaniu bupiwakaina powoli przez długi czas uwalnia się z liposomów.

### Wchłanianie

Podanie produktu leczniczego EXPAREL liposomal skutkuje wykrywalnym ogólnoustrojowym stężeniem bupiwakainy w osoczu przez okres 96 godzin po miejscowym nasączeniu iniekcyjnym i przez okres 120 godzin po podaniu w postaci blokady nerwu. Ogólnie, podanie w postaci blokady nerwów obwodowych wykazało dłużej utrzymujące się ogólnoustrojowe stężenie bupiwakainy w osoczu w porównaniu z nasączaniem iniekcyjnym. Ogólnoustrojowe stężenie bupiwakainy w osoczu po podaniu produktu leczniczego EXPAREL liposomal nie koreluje z miejscową skutecznością. Szybkość ogólnoustrojowego wchłaniania bupiwakainy zależy od całkowitej podanej dawki, drogi podania i unaczynienia miejsca podania.

Opisowe dane statystyczne parametrów farmakokinetycznych reprezentatywnych dawek produktu leczniczego EXPAREL liposomal po podaniu w postaci znieczulenia nasiękowego wokół pola zabiegowego i blokady nerwów obwodowych u dorosłych przedstawiono odpowiednio w Tabeli 5 i Tabeli 6.

**Tabela 5 Zestawienie parametrów farmakokinetycznych bupiwakainy po podaniu pojedynczych dawek produktu EXPAREL liposomal w postaci znieczulenia nasiękowego wokół pola zabiegowego u dorosłych**

Parametry	Podanie w pole zabiegowe	
	Operacja palucha koślawego 106 mg (8 ml)	Wycięcie guzków krwawniczych 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)

$AUC_{0-t}$  = pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu 0 do czasu ostatniego wymiernego stężenia;  
 $AUC_{inf}$  = pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu 0 ekstrapolowane do nieskończoności;  
 $C_{max}$  = maksymalne stężenie w osoczu;  $T_{max}$  = czas do osiągnięcia  $C_{max}$ ;  $t_{1/2}$  = rzeczywisty końcowy okres półtrwania.



**Tabela 6 Zestawienie parametrów farmakokinetycznych bupiwakainy po podaniu pojedynczych dawek produktu EXPAREL liposomal w postaci blokady nerwów obwodowych u dorosłych**

Parametry	Blokada nerwów obwodowych (zabieg chirurgiczny)			
	Blokada nerwu udowego (całkowita endoprotezoplastyka stawu kolanowego)		Blokada splotu ramiennego (całkowita endoprotezoplastyka stawu barkowego)	
	133 mg (10 ml)	266 mg (20 ml)	133 mg (10 ml)	266 mg (20 ml)
	(N = 19)	(N = 21)	(N = 32)	(N = 32)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	282 (127)	577 (289)	209,35 (121)	460,93 (188)
T <sub>max</sub> (h)	72	72	48	49
AUC <sub>(0-t)</sub> (h•ng/ml)	11 878 (7 870)	22 099 (11 137)	11 426,28 (7 855)	28 669,07 (13 205)
AUC <sub>(inf)</sub> (h•ng/ml)	18 452 (12 092)	34 491 (5 297)	12 654,57 (8 031)	28 774,03 (13 275)
t <sub>1/2</sub> (h)	29,0 (24)	18,2 (6)	11 (4)	15 (6)

AUC<sub>0-t</sub> = pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu 0 do czasu ostatniego wymiernego stężenia; AUC<sub>inf</sub> = pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu 0 ekstrapolowane do nieskończoności; C<sub>max</sub> = maksymalne stężenie w osoczu; T<sub>max</sub> = czas do osiągnięcia C<sub>max</sub>; t<sub>1/2</sub> = rzeczywisty końcowy okres półtrwania.

### Dystrybucja

W przypadku produktu leczniczego EXPAREL liposomal, bupiwakaina jest uwalniana z liposomowej matrycy za pośrednictwem złożonego mechanizmu obejmującego reorganizację barierowych błon lipidowych, a następnie dyfuzję leku w ciągu wydłużonego czasu. Po uwolnieniu bupiwakainy z produktu leczniczego EXPAREL liposomal i jej ogólnoustrojowym wchłonięciu oczekuje się, że dystrybucja bupiwakainy będzie taka sama, jak w przypadku produktów zawierających roztwór bupiwakainy chlorowodoru.

Bupiwakaina jest do pewnego stopnia rozprowadzana do wszystkich tkanek w organizmie, przy czym wysokie stężenie stwierdza się w narządach o dużym przepływie krwi, takich jak wątroba, płuca, serce i mózg. Szybkość i stopień dyfuzji leku określane są przez stopień wiązania z białkami osocza, stopień jonizacji i stopień rozpuszczalności w tłuszczach. Bupiwakaina ma wysoką zdolność wiązania się z białkami (95%), głównie z  $\alpha$ -1-kwaśną glikoproteiną oraz, przy wyższych stężeniach, z albuminą. Wiązanie bupiwakainy z białkami osocza jest zależne od stężenia. W piśmiennictwie opisywano, że współczynnik ekstrakcji wątrobowej dla bupiwakainy wynosi 0,37 po podaniu dożylnym. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym zgłaszana dla bupiwakainy wynosiła 73 l.

### Metabolizm

Amidowe środki znieczulające miejscowo, takie jak bupiwakaina, są metabolizowane głównie w wątrobie na drodze koniugacji z kwasem glukuronowym. Bupiwakaina jest metabolizowana w znacznym stopniu, co jest potwierdzone minimalną ilością leku macierzystego w moczu. Głównym metabolitem bupiwakainy jest pipekoliksylydina (PPX) i około 5% bupiwakainy jest przekształcane w PPX. Przy użyciu mikrosomów wątroby wykazano, że głównym enzymem w wątrobie biorącym udział w tworzeniu PPX jest CYP3A4, a CYP2C19 i CYP2D6 mogą odgrywać mniejszą rolę. Hydroksylacja pierścienia aromatycznego również jest główną drogą metabolizmu prowadzącą do powstania mniejszych metabolitów. Przypuszcza się, że komponenty tłuszczowe liposomu wykorzystują podobne szlaki metaboliczne, jak i naturalnie występujące tłuszcze.

### Eliminacja

Nerki są głównym narządem wydalającym większość środków znieczulających miejscowo i ich metabolitów. Jedynie 6% bupiwakainy jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Różne parametry farmakokinetyczne środków znieczulających miejscowo mogą być istotnie zmienione przez chorobę nerek, obecność czynników wpływających na pH moczu i przepływ krwi przez nerki.

W oparciu o tę wiedzę lekarze powinni zachować ostrożność, podając jakiegokolwiek środki znieczulające miejscowo, w tym produkt leczniczy EXPAREL liposomal, pacjentom z chorobą nerek. Z modeli parametrów farmakokinetycznych populacji opartych na badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego EXPAREL liposomal wiadomo, że pozorny klirens waha się od 22,9 l/h w przypadku znieczulenia nasiękowego ran, do 10,6 l/h w przypadku znieczulenia regionalnego, i z powodu farmakokinetyki typu „flip-flop” odzwierciedla szybkość wchłaniania.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Dzieci i młodzież*

Profile farmakokinetyczne bupiwakainy po podaniu jednej dawki produktu leczniczego EXPAREL w postaci znieczulenia nasiękowego wokół pola zabiegowego były podobne u dzieci i młodzieży oraz dorosłych w przypadku wykonywania takich samych zabiegów chirurgicznych. Zestawienie parametrów farmakokinetycznych bupiwakainy dla produktu leczniczego EXPAREL po podaniu w postaci znieczulenia nasiękowego wokół pola zabiegowego w zabiegach w obrębie kręgosłupa i zabiegach w obrębie serca i klatki piersiowej u dzieci w wieku 6 lat lub starszych podano w Tabeli 7.

**Tabela 7 Zestawienie parametrów farmakokinetycznych bupiwakainy dla produktu leczniczego EXPAREL i bupiwakainy chlorowodoru**

Nr badania	Populacja	Badany lek (dawka)	Ogólne C <sub>max</sub> (ng/ml)	Ogólny T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>(0-t)</sub> (ng*h/ml)	AUC <sub>(0-inf)</sub> (ng*h/ml)
			Średnia (SD)	Mediana (min, max)	Średnia (SD)	Średnia (SD)
Zabiegi w obrębie kręgosłupa						
319	Grupa 1: 12 do <17 lat (N = 16)	EXPAREL 4 mg/kg mc.	357 (121)	1,1 (0,3; 26,1)	9 043 (3 763)	14 246 (9 119)
	Grupa 1: 12 do <17 lat (N = 15)	Bupiwakaina 2 mg/kg mc.	564 (321)	0,9 (0,3; 2,5)	5 233 (2 538)	5 709 (3 282)
	Grupa 2: 6 do <12 lat (N = 2)	EXPAREL 4 mg/kg mc.	320 (165)	7,4 (2,4; 12,3)	10 250 (5 957)	11 570 (7 307)
Zabiegi w obrębie serca i klatki piersiowej						
319	Grupa 2: 6 do <12 lat (N = 21)	EXPAREL 4 mg/kg mc.	447 (243)	22,7 (0,2; 54,5)	16 776 (7 936)	26 164 (28 038)

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

W modelach właściwości farmakokinetycznych populacji opartych na badaniach klinicznych zastosowania blokady nerwów i znieczulenia nasiękowego ran, obserwowano około 29% zmniejszenie klirensu u pacjentów w podeszłym wieku, co uznano za klinicznie nieistotne.

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Obecność chorób wątroby może wywoływać istotne zmiany różnych parametrów farmakokinetycznych środków znieczulających miejscowo. Badanie dotyczące podawania produktu leczniczego EXPAREL liposomal u pacjentów z chorobą wątroby o łagodnym i umiarkowanym nasileniu nie wykazało konieczności dostosowywania dawkowania. Jednak w oparciu o informacje dostępne na temat amidowych środków znieczulających miejscowo, takich jak bupiwakaina, lekarze powinni wziąć pod uwagę, że pacjenci z chorobą wątroby, szczególnie pacjenci z ciężką postacią choroby wątroby, mogą być bardziej podatni na wystąpienie potencjalnej toksyczności związanej z amidowymi środkami znieczulającymi miejscowo.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Analiza parametrów farmakokinetycznych populacji w oparciu o dane pochodzące z badań klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego EXPAREL liposomal do blokady nerwów nie wykazała wpływu zaburzeń czynności nerek o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Produktu leczniczego EXPAREL liposomal nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek.

### *Właściwości farmakokinetyczne populacji*

W oparciu o analizę parametrów farmakokinetycznych populacji dla blokady nerwów obwodowych, nie stwierdzono, by wiek, płeć, masa ciała czy rasa wykazywały klinicznie istotny wpływ na właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego EXPAREL liposomal.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie przeprowadzono długoterminowych badań na zwierzętach oceniających działanie rakotwórcze bupiwakainy. Nie ustalono potencjału mutagennego bupiwakainy.

Bupiwakaina przenika przez łożysko. Bupiwakaina miała toksyczny wpływ na rozwój po podaniu podskórnym ciężarnym samicom szczurów i królików w dawkach mających znaczenie kliniczne. Obserwowano zwiększoną śmiertelność zarodków i płodów u królików i zmniejszone przeżycie potomstwa u szczurów. Nie ustalono wpływu bupiwakainy na płodność.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Dierukoilofosfatydylocholina (DEPC)  
Dipalmitoilofosfatydyloglicerol (DPPG)  
Cholesterol do podania pozajelitowego  
Trikaprylina  
Sodu chlorek  
Kwas fosforowy  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

Produktu leczniczego EXPAREL liposomal nie wolno rozcieńczać wodą ani innymi środkami hipotonicznymi, gdyż będzie to skutkowało uszkodzeniem liposomów.

Miejscowe środki odkażające, takie jak jodopowidon, wykazały silne interakcje z produktem leczniczym EXPAREL liposomal w przypadku zmieszania ich roztworów. Jest to związane z powierzchniowo-czynnym charakterem środków odkażających, które wchodzi w interakcje z lipidami. Jednak nie oczekuje się wystąpienia żadnych interakcji w normalnej praktyce klinicznej, gdy na powierzchni skóry zastosowano miejscowy środek odkażający, który pozostawiono do wyschnięcia przed miejscowym podaniem produktu leczniczego EXPAREL liposomal.

### **6.3 Okres ważności**

Nieotwarte fiolki: 2 lata.

#### Po pierwszym otwarciu

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną otwartego produktu leczniczego EXPAREL liposomal pobranego z fiolek i przeniesionego do polipropylenowych strzykawek przez 48 godzin podczas przechowywania w lodówce (2°C do 8°C) lub przez 6 godzin podczas przechowywania w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C). Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania otwartego produktu przed użyciem ponosi użytkownik. Wówczas produktu nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C, chyba że fiolkę otwarto w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

## Po rozcieńczeniu

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną otwartego produktu leczniczego EXPAREL liposomal zmieszanego z innymi produktami zawierającymi bupiwakainę przez 24 godziny podczas przechowywania w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C). Po zmieszaniu z roztworem soli fizjologicznej 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem Ringera z mleczanami wykazano stabilność chemiczną i fizyczną otwartego produktu przez 4 godziny podczas przechowywania w lodówce (2°C do 8°C) i w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C). Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast, chyba że metoda rozcieńczenia wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania produktu przed użyciem ponosi użytkownik.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nieotwarte fiolki: Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Nieotwarte fiolki można również przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) przez okres do 30 dni. Fiolek nie należy ponownie umieszczać w lodówce.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolki jednorazowego użytku o objętości 10 ml lub 20 ml wykonane ze szkła typu I z szarym korkiem z gumy butylowej z wierzchnią warstwą z etylen/tetrafluoroetylenu i uszczelką typu *flip-tear-up* wykonaną z aluminium i polipropylenu.

Produkt leczniczy dostępny jest w opakowaniach zawierających 4 fiolki lub 10 fiolek.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Fiolki z produktem leczniczym EXPAREL liposomal przeznaczone są wyłącznie do jednorazowego użytku.

Przed podaniem fiolki z produktem leczniczym EXPAREL liposomal należy poddać ocenie wzrokowej. Fiolki należy kilkakrotnie delikatnie odwrócić bezpośrednio przed pobraniem produktu z fiolki w celu ponownego zawieszenia cząstek w dyspersji.

Produkt leczniczy EXPAREL liposomal należy podawać igłą o średnicy co najmniej 25G w celu utrzymania spójności strukturalnej liposomalnych cząstek bupiwakainy.

Produkt leczniczy EXPAREL liposomal można podawać w postaci gotowej do podania dyspersji lub rozcieńczony do stężenia wynoszącego do 0,89 mg/ml (tzn. rozcieńczenie objętościowo 1:14) roztworem NaCl 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem Ringera z mleczanami.

Mediana objętości podawanej przez nasączenie iniekcyjne po zabiegach w obrębie kręgosłupa w badaniu 319 (31 cm x 2 strony x 3 warstwy / 1,5 ml ostrzyknięcia na każdy cm) wynosiła 124 ml. Mediana objętości podawanej przez nasączenie iniekcyjne po zabiegach w obrębie serca w badaniu 319 (13 cm x 2 strony x 3 warstwy / 1,5 ml ostrzyknięcia na każdy cm) wynosiła 52 ml.

Bupiwakainy chlorowodorek (postacie o natychmiastowym uwalnianiu) można podawać jednocześnie w tej samej strzykawce, jeśli tylko stosunek dawki w miligramach roztworu bupiwakainy chlorowodoru do produktu leczniczego EXPAREL liposomal nie przekracza 1:2. Całkowita ilość podawanych jednocześnie bupiwakainy chlorowodoru i produktu leczniczego EXPAREL liposomal nie powinna przekraczać równoważności 400 mg bupiwakainy chlorowodoru u dorosłych. Ilość

bupiwakainy zawartej w produkcie leczniczym EXPAREL liposomal wyrażona jest w postaci wolnej zasady bupiwakainy, dlatego obliczając całkowitą dawkę bupiwakainy przeznaczonej do jednoczesnego podawania, ilość bupiwakainy w produkcie leczniczym EXPAREL liposomal należy przeliczyć na równoważność bupiwakainy chlorowodoru mnożąc dawkę produktu leczniczego EXPAREL liposomal przez 1,128.

Przygotowując mieszaninę produktu leczniczego EXPAREL liposomal z bupiwakainą lub roztworem soli fizjologicznej lub obydwoma tymi środkami, kolejność łączenia komponentów nie ma znaczenia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 listopada 2020 r.

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

**D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **ANEKS III**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**



## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml dyspersja do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu bupiwakaina

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka z dyspersją do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu o objętości 10 ml zawiera 133 mg bupiwakainy.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: dipalmitoilofosfatydyloglicerol (DPPG), dierukoilofosfatydylocholinę (DEPC), cholesterol do podania pozajelitowego, trikaprylinę, sodu chlorek, kwas fosforowy i wodę do wstrzykiwań.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Dyspersja do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu  
4 x fiolki o objętości 10 ml  
10 x fiolek o objętości 10 ml

#### 5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Fiolka do jednorazowego użytku  
Nasączenie iniekcyjne/podanie okołonerkowe

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

#### 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Należy zapoznać się z ulotką, aby uzyskać informacje co do okresu ważności po pierwszym otwarciu i dodatkowe informacje dotyczące przechowywania.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/20/1489/001 4 x fiołki 10 ml  
EU/1/20/1489/002 10 x fiołek 10 ml

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml dyspersja do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu bupiwakaina

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda fiolka z dyspersją do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu o objętości 20 ml zawiera 266 mg bupiwakainy.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera również: dipalmitoilofosfatydyloglicerol (DPPG), dierukoilofosfatydylocholinę (DEPC), cholesterol do podania pozajelitowego, trikaprylinę, sodu chlorek, kwas fosforowy i wodę do wstrzykiwań.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Dyspersja do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu  
4 x fiolki o objętości 20 ml  
10 x fiolek o objętości 20 ml

#### **5. SPOSÓB I DROGI PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Fiolka do jednorazowego użytku  
Nasączenie iniekcyjne/podanie okołonerkowe

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Należy zapoznać się z ulotką, aby uzyskać informacje co do okresu ważności po pierwszym otwarciu i dodatkowe informacje dotyczące przechowywania.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/20/1489/003 4 x fiołki 20 ml  
EU/1/20/1489/004 10 x fiolek 20 ml

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA**

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml dyspersja do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu  
bupiwakaina  
nasączenie iniekcyjne/podanie okołonerwowe

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

133 mg/10 ml

**6. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA FIOŁKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGI PODANIA**

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml dyspersja do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu  
bupiwakaina  
nasączenie iniekcyjne/podanie okołonerwowe

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

266 mg/20 ml

**6. INNE**



## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml dyspersja do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml dyspersja do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu bupiwakaina

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek EXPAREL liposomal i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku EXPAREL liposomal
3. Jak będzie podawany lek EXPAREL liposomal
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek EXPAREL liposomal
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek EXPAREL liposomal i w jakim celu się go stosuje

Lek EXPAREL liposomal to środek znieczulający miejscowo, który zawiera substancję czynną bupiwakainę.

Lek EXPAREL liposomal stosuje się u dorosłych pacjentów, aby zmniejszyć ból pooperacyjny w konkretnej części ciała (np. stawie kolanowym lub barkowym).

Lek EXPAREL liposomal stosuje się u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat lub starszych, aby zmniejszyć ból pooperacyjny w miejscu małych i średnich ran chirurgicznych.

#### 2. Informacje ważne przed podaniem leku EXPAREL liposomal

**Kiedy NIE podawać tego leku:**

- jeśli pacjent ma uczulenie na bupiwakainę (lub inne podobne środki znieczulające miejscowo) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6 tej ulotki);
- jeśli pacjentka jest w ciąży i wymagane jest wstrzyknięcie środka znieczulającego miejscowo w górną część pochwy w okolicy szyjki macicy. Bupiwakaina zastosowana w tym celu może poważnie zaszkodzić nienarodzonemu dziecku;
- w naczyniu krwionośnym lub w stawie.

#### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Leku EXPAREL liposomal nie należy stosować podczas dużych zabiegów chirurgicznych w jamie brzusznej, dotyczących naczyń krwionośnych i klatki piersiowej.

Przed rozpoczęciem stosowania leku EXPAREL liposomal należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką:

- jeśli pacjent ma chorobę serca;
- jeśli pacjent ma chorobę wątroby lub nerek.

Lek EXPAREL liposomal może powodować przemijającą utratę czucia lub sprawności ruchowej. Pacjent może odczuwać różnicę w zdolności do odbierania bodźców czuciowych lub normalnego poruszania się przez okres do 5 dni po otrzymaniu leku.

Następujące zaburzenia czasami zgłaszano podczas stosowania innych środków znieczulających miejscowo:

- Reakcje alergiczne

Po podaniu jakiegokolwiek środka znieczulającego miejscowo mogą, w rzadkich przypadkach, wystąpić reakcje alergiczne. Objawy reakcji alergicznych, na które należy zwracać uwagę obejmują: pokrzywkę lub wysypkę skórą, opuchnięcie wokół oczu, twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła, duszność lub trudności z oddychaniem, zawroty głowy lub omdlenie, albo gorączkę. **Należy natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną**, jeśli po podaniu leku EXPAREL liposomal wystąpią u pacjenta którekolwiek z tych objawów, gdyż w rzadkich przypadkach reakcje te mogą zagrażać życiu (patrz również punkt 4 tej ulotki).

- Zaburzenia neurologiczne

Czasami może wystąpić również toksyczne działanie na ośrodkowy układ nerwowy. Wczesnymi objawami takiej toksyczności mogą być: niepokój ruchowy, lęk trudności w mówieniu, zamroczenie, mdłości (nudności) lub wymioty, drętwienie i mrowienie jamy ustnej i warg, metaliczny posmak w ustach, szum uszny (tzn. dzwonięcie w uszach), zawroty głowy, nieostre widzenie, drżenie lub drganie mięśni, depresja, senność. **Należy natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną**, jeśli po podaniu leku EXPAREL liposomal wystąpi u pacjenta którykolwiek z tych objawów. Cięższe działania niepożądane występujące po podaniu zbyt dużej dawki bupiwakainy obejmują drgawki (napady drgawkowe), utratę przytomności i zawał serca (patrz również punkt 4 tej ulotki).

- Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Po podaniu środków znieczulających miejscowo mogą czasami wystąpić również zaburzenia sercowo-naczyniowe. Objawy, na które należy zwracać uwagę obejmują: nieprawidłowe/niemiarowe bicie serca, niskie ciśnienie tętnicze krwi, omdlenie, zawroty głowy lub zamroczenie, zmęczenie, duszność lub ból w klatce piersiowej. Czasami może również wystąpić zawał serca. **Należy natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną**, jeśli po podaniu leku EXPAREL liposomal wystąpi u pacjenta którykolwiek z tych objawów (patrz również punkt 4 tej ulotki).

- Methemoglobinemia

Methemoglobinemia to zaburzenie krwi dotyczące krwinek czerwonych. To zaburzenie może wystąpić natychmiast po podaniu środków znieczulających miejscowo lub po kilku godzinach od ich podania. Objawy, na które należy zwracać uwagę obejmują: błąd lub szaroniebieska skóra, duszność, uczucie zamroczenia lub omdlenia, splątanie, kołatanie serca lub ból w klatce piersiowej. **Należy natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną**, jeśli po podaniu leku EXPAREL liposomal wystąpi u pacjenta którykolwiek z tych objawów. Czasami methemoglobinemia może również wywołać cięższe objawy, takie jak niemiarowe bicie serca, napady drgawek, śpiączka lub nawet zgon (patrz również punkt 4 tej ulotki).

- Chondroliza

Zaobserwowano występowanie chondrolizy (rozpad chrząstki w stawach) u pacjentów otrzymujących dostawowe wlewy środków znieczulających miejscowo. Leku EXPAREL liposomal nie wolno podawać we wlewach dostawowych.

## **Dzieci i młodzież**

Lek EXPAREL liposomal nie jest przeznaczony dla dzieci poniżej 6 roku życia do zmniejszania bólu w małych i średnich ranach po zabiegach chirurgicznych. Nie badano stosowania tego leku w tej grupie wiekowej.

Lek EXPAREL liposomal nie jest przeznaczony dla dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia do zmniejszania bólu w określonej części ciała po zabiegu operacyjnym (np. w stawie kolanowym lub barkowym). Nie badano stosowania tego leku w tej grupie wiekowej.

## **Lek EXPAREL liposomal a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio.

Jednoczesne przyjmowanie niektórych leków może być szkodliwe. W szczególności, należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje którekolwiek z niżej wymienionych leków:

- azotany/azotyny- nitrogliceryna, nitroprusydek, tlenek azotu, podtlenek azotu;
- środki znieczulające miejscowo - benzokaina, lidokaina, bupiwakaina, mepiwakaina, tetrakaina, prilokaina, prokaina, artikaina, ropiwakaina;
- leki przeciwarrytmiczne – stosowane w leczeniu niemiernego bicia serca (arytmii), np. lidokaina i meksyletyna;
- leki przeciwnowotworowe - cyklofosfamid, flutamid, rasbirykaza, izofamid, hydroksymocznik;
- antybiotyki - dapson, sulfonamidy, nitrofurantoina, kwas paraaminosalicylowy;
- leki przeciwmalaryczne - chlorochina, prymachina, chinina;
- leki przeciwdrgawkowe - fenytoina, walproinian sodu, fenobarbital;
- inne leki – acetaminofen (paracetamol), metoklopramid (na problemy z żołądkiem i przeciwwymiotnie), sulfasalazyna (na zapalenie), jodopowidon (miejscowy środek odkażający).

W razie jakichkolwiek wątpliwości związanych z tymi lekami, należy zwrócić się do lekarza.

## **Ciąża i karmienie piersią**

Lek EXPAREL liposomal **NIE** jest zalecany do stosowania u kobiet w okresie ciąży i kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub pielęgniarki przed otrzymaniem tego leku.

Lek EXPAREL liposomal przenika do mleka ludzkiego w bardzo małych ilościach i może powodować ciężkie działania niepożądane u dziecka. Należy poradzić się lekarza przed karmieniem dziecka piersią. Lekarz zdecyduje, czy pacjentka powinna zaprzestać karmienia piersią lub czy powinna otrzymać ten lek.

## **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Lek EXPAREL liposomal może wpływać na zdolność do odbierania bodźców czuciowych lub normalnego poruszania się przez okres do 5 dni po podaniu leku. Nie wolno prowadzić pojazdów ani obsługiwać narzędzi lub maszyn, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy niepożądane.

## **Lek EXPAREL liposomal zawiera sól**

Lek zawiera 21 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiołce o objętości 10 ml i 42 mg sodu w każdej fiołce o objętości 20 ml. Odpowiada to odpowiednio 1,1% i 2,1% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

### **3. Jak będzie podawany lek EXPAREL liposomal**

Lek EXPAREL liposomal zostanie podany pacjentowi przez lekarza w czasie zabiegu chirurgicznego.

Lekarz zdecyduje o wielkości zalecanej dawki, która będzie podana. Będzie ona zależeć od rodzaju działania przeciwbólowego, którego będzie wymagał pacjent, oraz od części ciała, w którą wstrzyknięty będzie lek. Będzie ona również zależeć od wielkości miejsca zabiegowego i stanu fizycznego pacjenta.

Lek EXPAREL liposomal będzie podany we wstrzyknięciu. Lekarz wstrzyknie lek EXPAREL liposomal w jedno z następujących miejsc:

- miejsce, gdzie wykonywany jest zabieg chirurgiczny;
- w pobliżu nerwów, które unerwiają operowaną część ciała.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku EXPAREL liposomal**

Lek EXPAREL liposomal przeznaczony jest do stosowania przez wyszkolonych lekarzy, którzy sprawdzą ciśnienie krwi, częstość akcji serca, częstość oddechów, stan świadomości pacjenta i będą monitorować pacjenta w kierunku objawów, które wskazują na to, że pacjent otrzymał zbyt dużą dawkę bupiwakainy po podaniu leku EXPAREL liposomal.

**Należy natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną, jeśli po podaniu leku EXPAREL liposomal wystąpią u pacjenta którekolwiek z poniższych działań niepożądanych (patrz również punkt 4 tej ulotki).** Są to objawy występujące po otrzymaniu zbyt dużej dawki bupiwakainy.

- drgawki (napady drgawek)
- utrata przytomności
- niepokój lub uczucie lęku
- trudności w mówieniu
- zawroty głowy lub uczucie zamroczenia
- mdłości lub wymioty
- drętwienie i mrowienie jamy ustnej i warg
- zaburzenia widzenia, słyszenia lub smaku
- drżenie lub drganie mięśni
- uczucie senności, splątania lub niepełnej świadomości
- zwiększenie lub zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi
- zwiększona lub zmniejszona częstość akcji serca

#### **Pominięcie dawki leku EXPAREL liposomal**

Pominięcie dawki jest mało prawdopodobne. Lek EXPAREL liposomal zostanie podany pacjentowi przez lekarza tylko jeden raz (w czasie zabiegu chirurgicznego).

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**Należy natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną**, jeśli wystąpi u pacjenta którykolwiek z poniższych ciężkich działań niepożądanych, które zgłaszano podczas stosowania innych środków znieczulających miejscowo (patrz punkt 2):

- nieprawidłowe/niemiarowe bicie serca, niskie ciśnienie tętnicze krwi, omdlenie, zawroty głowy lub uczucie zamroczenia, zmęczenie, duszność, ból w klatce piersiowej, zatrzymanie akcji serca (objawy reakcji sercowo-naczyniowej).
- pobudzenie ruchowe, lęk, trudności w mówieniu, uczucie zamroczenia, nudności (mdłości) lub wymioty, drętwienie i mrowienie ust i warg, metaliczny posmak w ustach, szum uszny (tzn. dzwonienie w uszach), zawroty głowy, niewyraźne widzenie, drganie lub drżenie mięśniowe, depresja, senność, drgawki (objawy reakcji ze strony ośrodkowego układu nerwowego).
- pokrzywka lub wysypka skórna, opuchnięcie wokół oczu, twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła, duszność lub trudności z oddychaniem, szybkie bicie serca, mdłości, wymioty, zawroty głowy lub omdlenie, lub gorączka (objawy reakcji alergicznej).
- błąda lub szaroniebieska skóra, duszność, uczucie zamroczenia lub omdlenie, uczucie splątania, kołatanie serca, ból w klatce piersiowej, niemiarowe bicie serca, napady drgawek lub śpiączka (objawy methemoglobinemii).

**Inne działania niepożądane mogą obejmować:**

**Często** (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 pacjentów):

- zmiana smaku w ustach;
- zatwardzenie;
- mdłości lub wymioty;
- utrata czucia w jamie ustnej.

**Niezbyt często** (mogą wystąpić u 1 na 100 pacjentów):

- uczucie gorąca;
- zasinienie na całym ciele lub upadki;
- nieprawidłowe wyniki badań krwi;
- ból w stawach;
- zmniejszenie sprawności ruchowej lub mimowolne/niekontrolowane ruchy ciała;
- uraz, ból, skurcze, drganie lub osłabienie mięśni;
- uczucie pieczenia;
- ból głowy;
- utrata czucia;
- swędzenie skóry lub podrażnienie skóry.

**Rzadko** (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1 000 pacjentów):

- dyskomfort w obrębie brzucha, wzdęcia lub niestrawność;
- biegunka;
- suchość w jamie ustnej, trudności lub ból podczas połykania;
- swędzenie w jamie ustnej;
- nadmierne wytwarzanie śliny w jamie ustnej;
- dreszcze;
- ból (brzucha, rany, mięśni, pachwiny, dłoni lub stóp);
- opuchnięcie kostek, stóp, nóg lub stawów;
- sztywność stawów;
- nieprawidłowe wyniki badania EKG;

- świeża krew w odbycie, zazwyczaj podczas wypróżniania się;
- uczucie zmęczenia;
- częściowe porażenie;
- trudności w oddychaniu;
- zaczerwienienie skóry lub miejsca wokół rany;
- powikłania (np. zaczerwienienie, zapuchnięcie, ból) w miejscu rany;
- nadmierne pocenie się;
- przebarwienie paznokci.

**Częstość nieznaną** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zatrzymanie moczu (tzn. niemożność pełnego ani częściowego opróżnienia pęcherza moczowego);
- brak działania leku EXPAREL liposomal.

Niektóre z tych działań niepożądanych mogą występować częściej u dzieci i młodzieży w wieku 6 lat lub starszych.

### **Dodatkowe działania niepożądane obserwowane u dzieci i młodzieży w wieku 6 lat lub starszych**

**Bardzo często** (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- niedokrwistość

**Często** (mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 pacjentów):

- uczucie mrowienia;
- utrata słuchu;
- szybki oddech;
- opóźniony powrót do zdrowia po znieczuleniu.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek EXPAREL liposomal**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Lek EXPAREL liposomal można również przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) przez okres do 30 dni w nieotwartych fiolkach z nienaruszonym uszczelnieniem. Fiolek nie należy ponownie umieszczać w lodówce.

### Po pierwszym otwarciu

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną otwartego leku EXPAREL liposomal pobranego z fiolek i przeniesionego do polipropylenowych strzykawkę przez 48 godzin podczas przechowywania w lodówce (2°C do 8°C) lub przez 6 godzin podczas przechowywania w temperaturze pokojowej

(poniżej 25°C). Z mikrobiologicznego punktu widzenia, lek należy zużyć natychmiast. Jeżeli lek nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania otwartego leku przed użyciem ponosi użytkownik. Leku nie należy wówczas przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C, chyba że fiolkę otwarto w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

#### Po rozcieńczeniu

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną otwartego leku EXPAREL liposomal zmieszanego z innymi lekami zawierającymi bupiwakainę przez 24 godziny podczas przechowywania w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C). Po zmieszaniu z roztworem soli fizjologicznej 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem Ringera z mleczanami wykazano stabilność chemiczną i fizyczną otwartego leku przez 4 godziny podczas przechowywania w lodówce (2°C do 8°C) i w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C). Z mikrobiologicznego punktu widzenia, lek należy zużyć natychmiast, chyba że metoda rozcieńczenia wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeżeli lek nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za okres i warunki jego przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek EXPAREL liposomal**

Substancją czynną leku jest bupiwakaina. Każdy mililitr zawiera 13,3 mg bupiwakainy w liposomalnej dyspersji do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.

Każda fiołka z dyspersją do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu o objętości 10 ml zawiera 133 mg bupiwakainy.

Każda fiołka z dyspersją do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu o objętości 20 ml zawiera 266 mg bupiwakainy.

Pozostałe składniki to: dierukoilofosfatydylocholina (DEPC), dipalmitoilofosfatydyloglicerol (DPPG), cholesterol do podania pozajelitowego, trikaprylina, chlorek sodu, kwas fosforowy i woda do wstrzykiwań.

### **Jak wygląda lek EXPAREL liposomal i co zawiera opakowanie**

Lek EXPAREL liposomal to biała do białawej dyspersja do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.

Jest on dostępny w szklanych fiolkach jednorazowego użytku o objętości 10 ml lub 20 ml z szarym korkiem z gumy butylowej z wierzchnią warstwą z etylen/tetrafluoroetylenem i uszczelką typu *flip-tear-up* wykonaną z aluminium i polipropylenu.

Każde opakowanie zawiera 4 fiołki lub 10 fiołek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny**

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



## Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

### Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

---

### Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Uwaga: Przed użyciem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

Każda fiolka produktu leczniczego EXPAREL liposomal przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku.

Nieotwarte fiolki z produktem leczniczym EXPAREL liposomal należy przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C. Produktu leczniczego EXPAREL liposomal nie należy zamrażać.

Zapieczętowane nieotwarte fiolki z produktem leczniczym EXPAREL liposomal można również przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) przez okres do 30 dni. Fiolek nie należy ponownie umieszczać w lodówce.

#### Po pierwszym otwarciu

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną otwartego produktu leczniczego EXPAREL liposomal pobranego z fiolek i przeniesionego do polipropylenowych strzykawek przez 48 godzin podczas przechowywania w lodówce (2°C do 8°C) lub przez 6 godzin podczas przechowywania w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C). Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania otwartego produktu przed użyciem ponosi użytkownik. Produktu nie należy wówczas przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C, chyba że fiolkę otwarto w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

#### Po rozcieńczeniu

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną otwartego produktu leczniczego EXPAREL liposomal zmieszanego z innymi produktami zawierającymi bupiwakainę przez 24 godziny podczas przechowywania w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C). Po zmieszaniu z roztworem soli fizjologicznej 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem Ringera z mleczanami wykazano stabilność chemiczną i fizyczną otwartego produktu przez 4 godziny podczas przechowywania w lodówce (2°C do 8°C) i w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C). Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast, chyba że metoda rozcieńczenia wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania produktu przed użyciem ponosi użytkownik.

Przed podaniem fiolki z produktem leczniczym EXPAREL liposomal należy poddać ocenie wzrokowej. Fiolki należy delikatnie odwrócić w celu ponownego zawieszenia cząstek w dyspersji bezpośrednio przed pobraniem produktu z fiolki. Jeśli zawartość fiolki osiadła na dnie może być konieczne kilkakrotne odwrócenie fiolki.

Produkt leczniczy EXPAREL liposomal przeznaczony jest do podawania wyłącznie w pojedynczej dawce. Maksymalna dawka nie powinna przekraczać 266 mg (20 ml). Zalecana dawka do miejscowego nasączenia iniekcyjnego zależy od wielkości pola zabiegowego, objętości potrzebnej do pokrycia tego obszaru i czynników dotyczących indywidualnego pacjenta, które mogą wpływać na bezpieczeństwo stosowania amidowego środka znieczulającego miejscowo (patrz punkt 4.2 ChPL).

Produkt leczniczy EXPAREL liposomal można podawać w postaci gotowej do podania dyspersji lub rozcieńczony do stężenia wynoszącego do 0,89 mg/ml (tzn. rozcieńczenie objętościowo 1:14) roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem Ringera z mleczanami. Produktu leczniczego EXPAREL liposomal nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi ani rozcieńczać wodą lub innymi środkami hipotonicznymi, gdyż będzie to skutkowało uszkodzeniem pęcherzyków liposomalnych.

Produkt leczniczy EXPAREL liposomal jest preparatem liposomalnym i nie należy go stosować zamiennie z innymi postaciami bupiwakainy. Bupiwakainy chlorowodorek (postacie o natychmiastowym uwalnianiu) i produkt leczniczy EXPAREL liposomal można podawać jednocześnie w tej samej strzykawce, jeśli tylko stosunek dawki w miligramach roztworu bupiwakainy do produktu leczniczego EXPAREL liposomal nie przekracza 1:2. Całkowita ilość bupiwakainy chlorowodoru i produktu leczniczego EXPAREL liposomal podawanych jednocześnie nie powinna przekraczać równoważności 400 mg bupiwakainy chlorowodoru u dorosłych. Ilość bupiwakainy zawartej w produkcie leczniczym EXPAREL liposomal wyrażona jest w postaci wolnej zasady bupiwakainy, dlatego obliczając całkowitą dawkę bupiwakainy przeznaczonej do jednoczesnego podawania, ilość bupiwakainy w produkcie leczniczym EXPAREL liposomal należy przeliczyć na równoważność bupiwakainy chlorowodoru mnożąc dawkę produktu leczniczego EXPAREL liposomal przez 1,128.

Należy zachować ostrożność podając jednocześnie produkt leczniczy EXPAREL liposomal i bupiwakainy chlorowodorek, szczególnie w miejsca silnie unaczynione, gdzie oczekuje się zwiększonego wchłaniania ogólnoustrojowego (patrz punkt 4.4 ChPL).

Produkt leczniczy EXPAREL liposomal można podawać po użyciu lidokainy po odczekaniu co najmniej 20 minut.

W przypadku zastosowania miejscowego środka odkażającego, np. jodopowidonu, należy przed podaniem produktu leczniczego EXPAREL liposomal w ten obszar odczekać, aż miejsce zastosowania środka odkażającego wyschnie. Nie wolno dopuścić, aby doszło do kontaktu produktu leczniczego EXPAREL liposomal ze środkami odkażającymi, takimi jak roztwór jodopowidonu.

Produkt leczniczy EXPAREL liposomal należy wstrzykiwać powoli (ogólnie 1 ml do 2 ml na wstrzyknięcie) przy użyciu igły o średnicy co najmniej 25G. W miejscu zabiegowym podczas podawania należy wykonywać częstą aspirację, jeśli jest to klinicznie właściwe, w celu sprawdzenia obecności krwi i minimalizacji ryzyka niezamierzonego wstrzyknięcia donaczyniowego.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.