

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml injekčná disperzia s predĺženým uvoľňovaním
EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml injekčná disperzia s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml obsahuje 13,3 mg bupivakaínu v multivezikulárnej lipozomálnej disperzii.

Každá 10 ml injekčná liekovka s injekčnou disperziou s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 133 mg bupivakaínu.

Každá 20 ml injekčná liekovka s injekčnou disperziou s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 266 mg bupivakaínu.

Pomocná látka so známym účinkom

- Každá 10 ml injekčná liekovka obsahuje 21 mg sodíka.
- Každá 20 ml injekčná liekovka obsahuje 42 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčná disperzia s predĺženým uvoľňovaním.

Biela až sivobiela vodná lipozomálna disperzia.

Injekčná disperzia s predĺženým uvoľňovaním má pH 5,8 až 7,8 a je izotonická (260 - 330 mOsm/kg).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

EXPAREL liposomal je indikovaný (pozri časť 5.1):

- u dospelých ako blok brachiálneho plexu alebo blok femorálneho nervu na liečbu pooperačnej bolesti,
- u dospelých a detí vo veku 6 rokov alebo starších ako zvodná anestézia na liečbu somatickej pooperačnej bolesti malých až stredne veľkých rán po chirurgickom zákroku.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

EXPAREL liposomal sa má podávať v prostredí, kde je k dispozícii vyškolený personál a príslušné resuscitačné vybavenie na rýchlu liečbu pacientov s preukázanou neurologickou alebo srdcovou toxicitou.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka lieku EXPAREL liposomal u dospelých a detí vo veku 6 rokov alebo starších je založená na nasledujúcich faktoroch:

- veľkosť miesta zákroku,
- objem potrebný na pokrytie danej oblasti,
- individuálne faktory pacienta.

Maximálna dávka 266 mg (20 ml nezriedeného lieku) sa nesmie prekročiť.

Zvodná anestézia (infúzia okolo malých až stredne veľkých operačných rán)

- U pacientov podstupujúcich bunionektómiu sa podalo celkovo 106 mg (8 ml) lieku EXPAREL liposomal, pričom sa 7 ml infiltrovalo do tkanív obklopujúcich osteotómiu a 1 ml sa infiltroval do podkožného tkaniva.
- U pacientov podstupujúcich hemoroidektómiu sa celkovo 266 mg (20 ml) lieku EXPAREL liposomal zriedilo s 10 ml normálneho fyziologického roztoku na celkový objem 30 ml, rozdelilo sa na šesť 5 ml alikvótnych častí a podávalo sa s vizualizáciou análneho sfinktera ako ciferníka a pomaly sa infiltrovala jedna alikvótna časť do každého párneho čísla na vytvorenie zvodnej anestézie.
- U detských pacientov vo veku 6 rokov a starších sa liek EXPAREL liposomal má podávať v dávke 4 mg/kg (maximum nemá prekročiť 266 mg). EXPAREL liposomal sa môže podávať buď „ako taký“, alebo zmiešaný s fyziologickým roztokom (0,9 %) na zväčšenie jeho objemu na konečnú koncentráciu 0,89 mg/ml (t. j. riedenie podľa objemu v pomere 1:14). Celkové zväčšenie objemu bude závisieť od dĺžky rezu. Príklady sú uvedené v časti 6.6.

Blok periférnych nervov (femorálny nerv a brachiálny plexus)

- U pacientov podstupujúcich totálnu artroplastiku kolena (TKA) sa podalo celkovo 266 mg (20 ml) lieku EXPAREL liposomal ako blok femorálneho nervu.
- U pacientov podstupujúcich totálnu artroplastiku ramena alebo nápravu rotátorovej manžety sa celkovo 133 mg (10 ml) lieku EXPAREL liposomal zriedilo s 10 ml normálneho fyziologického roztoku na celkový objem 20 ml a podalo sa ako nervový blok brachiálneho plexu.

Súbežné podanie s inými lokálnymi anestetikami

Toxické účinky lokálnych anestetík sú aditívne a ich súbežné podanie, pričom treba vziať do úvahy dávku lokálneho anestetika a rozšírený farmakokinetický profil lieku EXPAREL liposomal, sa má vykonať opatrne vrátane monitorovania neurologických a kardiovaskulárnych účinkov súvisiacich so systémovou toxicitou lokálnych anestetík. Pozri časť 4.5.

EXPAREL liposomal je lipozomálny liek a nemá sa zamieňať so žiadnymi inými liekmi s obsahom bupivakaínu. Bupivakaínium-chlorid (liekové formy s okamžitým uvoľňovaním) a EXPAREL liposomal sa môžu podávať súbežne v rovnakej injekčnej striekačke, ak pomer dávky roztoku bupivakaínu v miligramoch k lieku EXPAREL liposomal neprekročí 1 : 2. Pri príprave zmesi nemá celkové použité množstvo bupivakaínu (EXPAREL liposomal + bupivakaínium-chlorid) u dospelých prekročiť 400 mg ekvivalenty bupivakaínium-chloridu. Ďalšie informácie sú uvedené v časti 4.4.

Osobitné populácie

Starší pacienti (65 rokov alebo starší)

Pri voľbe dávky lieku EXPAREL liposomal u starších pacientov je potrebná opatrnosť, pretože je známe, že bupivakaín sa vylučuje prevažne obličkami a riziko toxických reakcií na bupivakaín u pacientov s poruchou funkcie obličiek môže byť zvýšené. Nie je potrebná úprava dávkovania, väčšiu citlivosť niektorých starších jedincov však nemožno vylúčiť (pozri časti 5.1 a 5.2).

Riziko pádov u starších pacientov sa môže zvýšiť.

Porucha funkcie obličiek

Je známe, že bupivakaín alebo jeho metabolity sa vylučujú prevažne obličkami a riziko toxických reakcií môže byť vyššie u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Pri voľbe dávky lieku EXPAREL liposomal je potrebné vziať do úvahy poruchu funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Bupivakaín sa metabolizuje v pečeni. U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (skóre podľa Childa a Pughu 5 – 6) alebo so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (skóre podľa Childa a Pughu 7 – 9) nie je potrebná úprava dávkovania. K dispozícii nie sú dostatočné údaje na odporúčenie použitia lieku EXPAREL liposomal u pacientov so závažnou (skóre podľa Childa a Pughu ≥ 10) poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

EXPAREL liposomal sa môže podávať deťom vo veku 6 rokov a starším v dávke 4 mg/kg (maximum nemá prekročiť 266 mg) na použitie ako jednodávková zvodná anestézia na liečbu somatickej pooperačnej bolesti malých až stredne veľkých rán po chirurgickom zákroku.

Bezpečnosť a účinnosť lieku EXPAREL liposomal neboli doteraz stanovené na podanie ako zvodná anestézia u detí vo veku od 1 do menej ako 6 rokov ani ako blok nervu u detí vo veku od 1 do menej ako 18 rokov. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

EXPAREL liposomal sa nemá používať u detí mladších ako 1 rok, pretože novorodenci a dojčatá majú zníženú schopnosť metabolizovať anestetiká v dôsledku nezrelého pečeneového systému.

Spôsob podávania

EXPAREL liposomal sa podáva len formou infiltrácie alebo perineurálneho použitia.

EXPAREL liposomal je určený len na podanie jednej dávky.

EXPAREL liposomal sa má podávať pomaly (zvyčajne 1 až 2 ml na injekciu) s častou aspiráciou, keď je to klinicky vhodné, na kontrolu krvi a minimalizovanie rizika náhodnej intravaskulárnej injekcie.

EXPAREL liposomal sa má podávať pomocou ihly s vnútorným priemerom 25G alebo väčším na zachovanie štrukturálnej celistvosti lipozomálnych častíc bupivakaínu.

Pokyny na prípravu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Precitlivosť na lokálne anestetiká amidového typu.
- Anestézia paracervikálneho bloku používaná v pôrodníctve v dôsledku rizika fetálnej bradykardie alebo úmrtia.
- Intravaskulárne podanie.
- Intraartikulárne podanie (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinnosť a bezpečnosť pri rozsiahlych operáciách brucha, ciev a hrudníka neboli stanovené.

Systémová toxicita lokálnych anestetík (LAST)

Keďže existuje potenciálne riziko závažných, život ohrozujúcich nežiaducich reakcií súvisiacich s podaním bupivakaínu, akýkoľvek liek obsahujúci bupivakaín sa má podávať v prostredí, kde je k dispozícii vyškolený personál a vybavenie na rýchlu liečbu pacientov s preukázanou neurologickou alebo srdcovou toxicitou.

Po podaní injekcie bupivakaínu sa má vykonávať pozorné a konštantné monitorovanie kardiovaskulárnych a respiračných (primeranosť ventilácie) vitálnych funkcií a stavu vedomia pacienta. K skorým varovným prejavom toxicity centrálného nervového systému môže patriť nepokoj,

úzkosť, nesúvislá reč, točenie hlavy, necitlivosť a brnenie úst a pier, kovová chuť, tinitus, závrat, rozmazané videnie, tremor, zášklby, útlm alebo ospalosť.

Toxické koncentrácie lokálnych anestetík v krvi potláčajú vodivosť a vzrušivosť srdca, čo môže viesť k atrioventrikulárnemu bloku, ventrikulárnej arytmií a zástave srdca, čo môže byť fatálne. Okrem toho, toxické koncentrácie lokálneho anestetika v krvi potláčajú kontraktilitu myokardu a spôsobujú periférnu vazodilatáciu, čo vedie k zníženiu srdcového výdaja a arteriálneho krvného tlaku.

Akútne núdzové situácie v dôsledku neurologickej alebo kardiovaskulárnej toxicity lokálnych anestetík zvyčajne súvisia s vysokými plazmatickými koncentraciami počas terapeutického použitia lokálnych anestetík, alebo sú spôsobené náhodnou intravaskulárnou injekciou roztoku lokálnych anestetík (pozri časti 4.3 a 4.9).

Injekcia viacerých dávok bupivakaínu a iných liekov obsahujúcich amid môže spôsobiť výrazné zvýšenie plazmatickej koncentrácie s každou opakovanou dávkou v dôsledku pomalej akumulácie účinnej látky alebo jej metabolitov, alebo v dôsledku pomalého metabolického rozkladu. Tolerancia zvýšených koncentrácií v krvi sa líši v závislosti od stavu pacienta.

Po uvedení lieku na trh sa pozorovali potenciálne prípady LAST. Hoci sa väčšina prípadov so zaznamenaným časom do nástupu pozorovala do menej ako 1 hodiny po podaní lieku EXPAREL liposomal, bol hlásený malý počet prípadov s časom do nástupu viac než 24 hodín. Nezistila sa korelácia prípadov potenciálneho LAST s chirurgickým výkonom alebo cestou podania lieku EXPAREL liposomal, ale opakované podávanie lieku EXPAREL liposomal, predávkovanie alebo súbežné použitie s inými lokálnymi anestetikami môže zvýšiť riziko LAST (pozri časť 4.5).

Neurologické účinky

Reakcie centrálneho nervového systému sa vyznačujú vzrušivosťou a/alebo útlmom. Môže sa vyskytnúť nepokoj, úzkosť, závrat, tinitus, rozmazané videnie alebo tremor, čo môže vyústiť do kŕčov. Vzrušivosť však môže byť prechodná alebo neprítomná a prvým prejavom nežiaducej reakcie je útlm. Potom môže rýchlo nasledovať ospalosť vedúca k bezvedomiu a zástave dýchania. Ďalšie účinky na centrálny nervový systém môžu zahŕňať nauzeu, vracanie, zimnicu a zúženie zreníc. Výskyt kŕčov súvisiacich s použitím lokálnych anestetík sa líši v závislosti od použitého postupu a celkovej podanej dávky.

K neurologickým účinkom po zvodnej anestézii môže patriť perzistentná anestézia, parestézie, slabosť a paralýza, pričom toto všetko môže viesť k pomalému, neúplnému alebo žiadnemu zotaveniu.

Porucha kardiovaskulárnej funkcie

Bupivakaín sa má používať opatrne aj u pacientov s poruchou kardiovaskulárnej funkcie, pretože môžu mať zhoršenú schopnosť kompenzovať funkčné zmeny súvisiace s predĺžením atrioventrikulárnej vodivosti v dôsledku týchto liekov.

Porucha funkcie pečene

Bupivakaín sa metabolizuje v pečeni, preto sa má používať opatrne u pacientov s ochorením pečene. Pacienti so závažným ochorením pečene sú vystavení vyššiemu riziku vzniku toxických plazmatických koncentrácií, pretože nie sú schopní normálnym spôsobom metabolizovať lokálne anestetiká. U jedincov so stredne závažným až závažným ochorením pečene je potrebné zvážiť zvýšené monitorovanie systémovej toxicity lokálnych anestetík (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Len 6 % bupivakaínu sa vylúči v nezmenenej forme v moči. Je známe, že metabolity bupivakaínu sa extenzívne vylučujú obličkami. Urinárna exkrécia je ovplyvnená urinárnou perfúziou a faktormi ovplyvňujúcimi pH moču. Okyslenie moču urýchľuje renálnu elimináciu lokálnych anestetík. Rôzne

farmakokinetické parametre lokálnych anestetík môžu byť výrazne zmenené prítomnosťou renálneho ochorenia, faktormi ovplyvňujúcimi pH moču a prietokom krvi obličkami. Teda riziko toxických reakcií tohto lieku môže byť vyššie u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Alergické reakcie

V zriedkavých prípadoch sa môžu vyskytnúť reakcie alergického typu v dôsledku precitlivenosti na lokálne anestetikum alebo na iné zložky lieku. Tieto reakcie sa vyznačujú takými prejavmi, ako je urtikária, pruritus, erytém, angioneurotický edém (vrátane edému laryngu), tachykardia, kýchanie, nauzea, vracanie, závrat, synkopa, nadmerné potenie, zvýšená teplota a možné anafylaktoidné symptómy (vrátane závažnej hypotenzie). Medzi členmi skupiny lokálnych anestetík amidového typu bola hlásená skrížená citlivosť. Alergické symptómy je potrebné liečiť symptomaticky.

Chondrolýza

Intraartikulárne infúzie lokálnych anestetík vrátane lieku EXPAREL liposomal po artroskopických a iných chirurgických výkonoch sú kontraindikované (pozri časť 4.3). Po uvedení na trh boli hlásené prípady chondrolýzy u pacientov, ktorí dostali takéto infúzie.

Methemoglobinémia

V súvislosti s použitím lokálnych anestetík boli hlásené prípady methemoglobinémie. Hoci sa riziko methemoglobinémie vzťahuje na všetkých pacientov, dojatá mladšie ako 6 mesiacov a pacienti s deficienciou glukóza-6-fosfátdehydrogenázy, s vrodenou alebo idiopatickou methemoglobinémiou, s poruchou funkcie srdca alebo pľúc alebo so súbežnou expozíciou oxidačným činidlám alebo ich metabolitom (pozri časť 4.5) sú citlivejší na vznik klinických prejavov tohto ochorenia. Ak sa u týchto pacientov musia použiť lokálne anestetiká, odporúča sa pozorné monitorovanie symptómov a prejavov methemoglobinémie.

Prejavy a symptómy methemoglobinémie sa môžu vyskytnúť okamžite, alebo niekoľko hodín po expozícii a vyznačujú sa cyanotickým sfarbením kože a abnormálnym sfarbením krvi. Úroveň methemoglobinémie sa môžu ďalej zvyšovať, preto je potrebná okamžitá liečba na prevenciu závažnejších nežiaducich reakcií centrálného nervového systému a kardiovaskulárneho systému vrátane záchvatov, kómy, arytmií a úmrtia. Bupivakaín sa má vysadiť a takisto akýkoľvek iný oxidačný liek. Pacienti môžu reagovať na podpornú liečbu (t. j. kyslíkovú liečbu, hydratáciu) v závislosti od závažnosti symptómov. Závažnejšie symptómy môžu vyžadovať liečbu metylénovou modrou, výmennú transfúziu krvi alebo hyperbarický kyslík.

Upozornenia a opatrenia týkajúce sa lieku EXPAREL liposomal

Rôzne lieky s obsahom bupivakaínu nie sú biologicky rovnocenné, dokonca ani vtedy, keď je dávkovanie v miligramoch rovnaké. Preto nie je možné previesť dávkovanie akýchkoľvek iných liekov s obsahom bupivakaínu na EXPAREL liposomal a naopak. Nemá sa nahrádzať inými liekmi obsahujúcimi bupivakaín.

Pri súbežnom podávaní lieku EXPAREL liposomal s bupivakaíniom-chloridom, najmä pri podávaní do vysoko vaskularizovaných oblastí, kde sa očakáva vyššia systémová absorpcia, je potrebná opatrnosť. Miešanie lieku EXPAREL s inými lokálnymi anestetikami sa u detí neštudovalo a neodporúča sa.

Použitie lieku EXPAREL liposomal, po ktorom nasledovali iné lieky s obsahom bupivakaínu, sa neskúmalo v klinických skúšaní. Na základe klinickej situácie však možno podať bupivakaíniom-chlorid pri zohľadnení príslušných farmakokinetických profilov a individuálnych potrieb pacienta. Lekári musia vyhodnotiť riziko systémovej toxicity lokálneho anestetika na základe celkovej dávky s ohľadom na čas podania, tak ako v prípade všetkých lokálnych anestetík.

EXPAREL liposomal sa nehodnotil z hľadiska nasledujúcich použití, a preto sa neodporúča pre tieto typy analgézie alebo cesty podania:

- epidurálne,
- intratekálne.

EXPAREL liposomal sa neodporúča používať ako femorálny nervový blok, ak je súčasťou plánu zotavovania pacienta skorá mobilizácia a pohyb (pozri časť 4.7). Pri použití lieku EXPAREL liposomal sa môže vyskytnúť strata zmyslového vnímania a/alebo motorickej funkcie, je však dočasná a stupeň a trvanie straty sa líši v závislosti od miesta podania injekcie a dávkovania. Akákoľvek dočasná strata zmyslového vnímania a/alebo motorickej funkcie môže trvať maximálne 5 dní, ako sa pozorovalo počas klinických skúšaní.

Pomocná látka so známym účinkom

Sodík

Tento liek obsahuje 21 mg sodíka na 10 ml injekčnú liekovku a 42 mg sodíka na 20 ml injekčnú liekovku, čo zodpovedá 1,1 %, respektíve 2,1 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Použitie lieku EXPAREL liposomal s inými lokálnymi anestetikami

V prípade pridania lokálnych anestetík podaných do 96 hodín po podaní lieku EXPAREL liposomal je potrebné vziať na vedomie celkovú expozíciu bupivakaínu.

EXPAREL liposomal sa má používať opatrne u pacientov, ktorým sú podávané ďalšie lokálne anestetiká alebo účinné látky, ktoré sú štrukturálne podobné lokálnym anestetikám amidového typu, ako sú napr. určité antiarytmiká, ako je lidokaín a mexiletín, pretože systémové toxické účinky sú aditívne.

Iné lieky obsahujúce bupivakaín

Vplyv farmakokinetiky a/alebo fyzikálno-chemických vlastností lieku EXPAREL liposomal súbežne podaného s bupivakaíniom-chloridom závisí od koncentrácie. Bupivakaíniom-chlorid sa preto môže podávať súbežne v rovnakej injekčnej striekačke, ak pomer dávky roztoku bupivakaíniom-chloridu v miligramoch k lieku EXPAREL liposomal neprekročí 1 : 2. Celkové množstvo bupivakaíniom-chloridu a súbežne podaného lieku EXPAREL liposomal nemá u dospelých prekročiť 400 mg ekvivalenty bupivakaíniom-chloridu (pozri časti 4.4 a 6.6).

Lokálne anestetiká neobsahujúce bupivakaín

EXPAREL liposomal sa má miešať len s bupivakaínom, keďže sa preukázalo, že zmiešanie buď s lidokaínom, ropivakaínom alebo mepivakaínom spôsobuje okamžité uvoľnenie bupivakaínu z multivezikulárnych lipozómov systému na zavádzanie liekov. Keď sa EXPAREL liposomal zmieša s lidokaínom, lidokaín sa naviaže na lipozómy, čo vedie k okamžitému vytesneniu a uvoľneniu bupivakaínu. Tomuto vytesneniu možno zabrániť tak, že EXPAREL liposomal sa podá aspoň 20 minút po podaní lidokaínu. K dispozícii nie sú žiadne údaje na podporu podania iných lokálnych anestetík pred podaním lieku EXPAREL liposomal.

Oxidačné lieky

Pacienti, ktorým sú podávané lokálne anestetiká, môžu byť vystavení vyššiemu riziku vzniku methemoglobínémie pri súbežnej expozícii týmto oxidačným liekom:

- dusičnany/dusitany – nitroglycerín, nitroprusid, oxid dusnatý, oxid dusný,
- lokálne anestetiká – benzokaín, lidokaín, bupivakaín, mepivakaín, tetrakaín, prilokaín, prokaín, artikaín, ropivakaín,

- antineoplastické lieky – cyklofosfamid, flutamid, rasburikáza, izofamid, hydroxymočovina,
- antibiotiká – dapsón, sulfónamidy, nitrofurantóin, kyselina paraaminosalicylová,
- antimalariká – chlorochín, primachín,
- antikonvulzíva – fenytoín, valproát sodný, fenobarbitál,
- iné lieky – acetaminofén, metoklopramid, sulfa-lieky (napr. sulfasalazín), chinín.

Iné lieky

Keď sa použije topické antiseptikum, napríklad jódovaný povidón, dané miesto treba nechať vyschnúť pred podaním lieku EXPAREL liposomal na toto miesto. EXPAREL liposomal sa nemá dostať do kontaktu s antiseptikami, ako je jódovaný povidón v roztoku (pozri tiež časť 6.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití bupivakaínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). EXPAREL liposomal sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Bupivakaín a jeho metabolit, pipekoloxylidid, sú prítomné v ľudskom mlieku v nízkych hladinách. K dispozícii nie sú informácie o účinkoch lieku na dojčené deti ani o účinkoch lieku na tvorbu mlieka. Vzhľadom na možnosť závažných nežiaducich reakcií u dojčených detí sa rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu liekom EXPAREL liposomal má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o účinkoch lieku EXPAREL liposomal na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Bupivakaín by mohol mať veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov je potrebné vopred informovať, že lipozomálna disperzia bupivakaínu môže spôsobiť dočasnú stratu zmyslového vnímania alebo motorickej funkcie. Potenciálna strata zmyslového vnímania a/alebo motorickej funkcie pri použití lieku EXPAREL liposomal je dočasná a jej stupeň a trvanie sa líšia v závislosti od miesta podania injekcie, cesty podania (t. j. zvodná anestézia alebo nervový blok) a dávkovania, pričom môže trvať maximálne 5 dní, ako sa pozorovalo v klinických skúšaníach.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie ($\geq 5\%$) v klinických skúšaníach súvisiace s liekom EXPAREL liposomal boli dysgeúzia (6,0 %) a orálna hypoestézia (6,5 %).

Najdôležitejšie závažné nežiaduce reakcie súvisiace s liekom EXPAREL liposomal boli systémové toxické reakcie. Systémové toxické reakcie sú zvyčajne prítomné krátko po podaní bupivakaínu, ale v niektorých prípadoch môžu byť oneskorené. Závažná toxicita centrálného nervového systému spôsobená liekom EXPAREL liposomal môže viesť ku kŕčom ($< 0,001\%$ na základe údajov po uvedení na trh). Závažná srdcová toxicita spôsobená liekom EXPAREL liposomal môže viesť k závažnej dysrytmii (0,7 % v klinických skúšaníach), závažnej hypotenzii (0,7 % v klinických skúšaníach) a/alebo zástave srdca ($< 0,001\%$ na základe údajov po uvedení na trh).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií u dospelých

Nežiaduce reakcie u dospelých z klinických skúšaní a dohľadu po uvedení na trh, súvisiace s liekom EXPAREL liposomal, sú uvedené ďalej v tabuľke 1 podľa klasifikácie orgánových systémov databázy MedDRA a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $<1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $<1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($<1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každého zoskupenia frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1 Tabuľka nežiaducich liekových reakcií (ADR) u dospelých

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca lieková reakcia
Poruchy imunitného systému	Neznáme	Precitlivenosť
Psychické poruchy	Zriedkavé	Stav zmätenosti, úzkosť
Poruchy nervového systému	Časté	Dysgeúzia
	Menej časté	Motorická dysfunkcia, strata zmyslového vnímania, závrat, somnolencia, hypoestézia, pocit pálenia, bolesť hlavy
	Zriedkavé	Synkopa, monoplégia, presynkopa, letargia
	Neznáme	Záchvat, ochrnutie
Poruchy oka	Zriedkavé	Porucha zraku, rozmazané videnie
Poruchy ucha a labyrintu	Zriedkavé	Diplakúzia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Bradykardia, tachykardia
	Zriedkavé	Atriálna fibrilácia, tachyarytmia, sínusová tachykardia
	Neznáme	Zástava srdca
Poruchy ciev	Menej časté	Hypotenzia
	Zriedkavé	Hypertenzia, návaly tepla
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Zriedkavé	Apnoe, hypoxia, atelektáza, dyspnoe, orofaryngeálna bolesť
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Vracanie, zápcha, orálna hypoestézia, nauzea
	Zriedkavé	Hematochézia, dysfágia, abdominálna distenzia, abdominálny diskomfort, bolesť v hornej časti brucha, hnačka, hypersekrecia slín, sucho v ústach, dyspepsia, orálny pruritus, orálna parestézia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Urtikária, generalizovaný pruritus, pruritus, podráždenie kože
	Zriedkavé	Lieková erupcia, hyperhidróza, erytém, vyrážka, zmena zafarbenia nechtov
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté	Znížená mobilita, svalová slabosť, svalové spazmy, svalové záškľby, artralgia
	Zriedkavé	Opuch kĺbov, bolesť v slabínach, stuhnutosť kĺbov, muskuloskeletálna bolesť hrudníka, bolesť v končatine
Poruchy obličiek a močových ciest	Neznáme	Urinárna retencia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Menej časté	Pyrexia
	Zriedkavé	Periférny opuch, bolesť v hrudníku iného ako srdcového pôvodu, zimnica, pocit horúčavy, bolesť v mieste vpichu, bolesť
	Neznáme	Nedostatočná účinnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Menej časté	Zvýšená hladina kreatinínu v krvi, zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy
	Zriedkavé	Elevácia ST segmentu na elektrokardiograme, zvýšená hladina pečenejých enzýmov, zvýšený počet bielych krviniek
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Menej časté	Kontúzia, postprocedurálny edém, pád
	Zriedkavé	Poškodenie svalov, seróm, komplikácia rany, erytém na mieste incízie, procedurálna bolesť
	Neznáme	Systémová toxicita lokálnych anestetík (LAST)

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií v pediatrickej populácii

Nežiaduce reakcie v pediatrickej populácii z klinických skúšaní a dohľadu po uvedení na trh, súvisiace s liekom EXPAREL liposomal, sú uvedené ďalej v tabuľke 2 podľa klasifikácie orgánových systémov databázy MedDRA a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každého zoskupenia frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Tabuľka nežiaducich liekových reakcií (ADR) u detí

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce liekové reakcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Anémia
Poruchy imunitného systému	Časté	Precitlivenosť
Psychické poruchy	Časté	Úzkosť
Poruchy nervového systému	Časté	Hypoestézia, parestézia, pocit pálenia, závrat, dysgeúzia a synkopa
	Neznáme	Somnolencia
Poruchy oka	Časté	Porucha zraku, rozmazané videnie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Hypoakúzia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté	Tachykardia
	Časté	Bradykardia
Poruchy ciev	Veľmi časté	Hypotenzia
	Časté	Hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Dyspnoe, tachypnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Vracanie, zápcha, nauzea
	Časté	Bolesť brucha, hnačka, orálna hypoestézia, dyspepsia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Pruritus
	Časté	Vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Svalové spazmy
	Časté	Muskuloskeletálna bolesť hrudníka, bolesť v končatine, svalová slabosť, svalové spazmy
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Bolesť v hrudníku, pyrexia
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté	Oneskorené zotavenie z anestézie, seróm, pád
	Neznáme	Systémová toxicita lokálnych anestetík (LAST)

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Klinické prejavy

Boli hlásené zriedkavé prípady predávkovania liekom EXPAREL liposomal podaného samostatne alebo v kombinácii s iným lokálnym anestetikom. Pri vysokých koncentráciách lokálnych anestetík v krvi sa môžu vyskytnúť systémové toxické reakcie, ktoré zahŕňajú najmä centrálny nervový systém a kardiovaskulárny systém. Približne 30 % prípadov predávkovania bolo spojených s nežiaducimi reakciami.

Prejavy a príznaky predávkovania môžu zahŕňať symptómy CNS (periorálna parestézia, závrat, dyzartria, zmätenosť, duševná otupenosť, senzorické poruchy a poruchy videnia a prípadne kŕče) a kardiovaskulárne účinky (od hypertenzie a tachykardie až po útlm myokardu, hypotenziu, bradykardiu a asystolu).

Liečba predávkovania lokálnymi anestetikami

Pri prvom prejave predávkovania lokálnymi anestetikami sa má podať kyslík.

Pri prvom kroku liečby kŕčov, ako aj pri hypoventilácii alebo apnoe, treba venovať okamžitú pozornosť zachovaniu priechodnosti dýchacích ciest a asistovanej alebo riadenej ventilácii s použitím kyslíka a systému podávania, ktorý je schopný umožniť okamžitý pozitívny tlak v dýchacích cestách pomocou masky. Ihneď po zavedení týchto ventilačných opatrení je potrebné vyhodnotiť primeranosť krvného obehu, pričom treba pamätať na to, že lieky používané na liečbu kŕčov niekedy utlmujú krvný obeh, keď sa podávajú intravenózne. Ak by kŕče pretrvávali napriek primeranej podpore dýchania, a ak to stav krvného obehu umožňuje, môže sa intravenózne podať postupne sa zvyšujúca dávka barbiturátu (napríklad tiopental alebo tiamylal) s veľmi krátkodobým účinkom alebo benzodiazepín (napríklad diazepam). Podporná liečba útlmu krvného obehu môže vyžadovať podanie intravenózných tekutín a v prípade potreby vazopresor podľa klinickej situácie (napríklad efedrín na zvýšenie kontraktilnej sily myokardu).

Ak sa kŕče a kardiovaskulárny útlm okamžite neliečia, môžu viesť k hypoxii, acidóze, bradykardii, dysrytmiami a zástave srdca. Ak by došlo k zástave srdca, je potrebné zaviesť štandardné kardiopulmonálne resuscitačné opatrenia.

Po začiatocnom podaní kyslíka pomocou masky môže byť indikovaná endotracheálna intubácia s použitím liekov, ak vzniknú problémy s udržiavaním priechodnosti dýchacích ciest, alebo ak je indikovaná predĺžená ventilácia (asistovaná alebo riadená).

Na liečbu niektorých prípadov predávkovania po uvedení na trh bola použitá lipidová emulzia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: anestetiká, amidy, ATC kód: N01BB01

Mechanizmus účinku

Bupivakaín je chemicky a farmakologicky podobný lokálnym anestetikám amidového typu. Je to homológ mepivakaínu a chemicky je podobný lidokaínu.

Lokálne anestetiká blokujú vznik a vedenie nervových impulzov, pravdepodobne zvýšením prahovej hodnoty pre elektrickú vzrušivosť v nerve spomalením šírenia nervového impulzu a znížením rýchlosti vzniku akčného potenciálu.

Farmakodynamické účinky

Systémová absorpcia lokálnych anestetík vytvára účinky na kardiovaskulárny a centrálny nervový systém. Koncentrácie v krvi dosiahnuté pri normálnych terapeutických dávkach a ceste podania, zmeny vo vodivosti, vzrušivosti, refraktérnosti a kontraktilite srdca a periférna vaskulárna rezistencia sú minimálne. Toxické koncentrácie lokálneho anestetika v krvi však potláčajú vodivosť a vzrušivosť srdca, čo môže viesť k atrioventrikulárnemu bloku, ventrikulárnym arytmiám a zástave srdca, čo môže byť fatálne. Okrem toho, toxické koncentrácie lokálneho anestetika v krvi potláčajú kontraktilitu myokardu a spôsobujú periférnu vazodilatáciu, čo vedie k zníženiu srdcového výdaja a arteriálneho krvného tlaku.

Plazmatické hladiny bupivakaínu súvisiace s toxicitou sa môžu líšiť. Hoci sa uvádza, že skoré subjektívne symptómy toxicity bupivakaínu na CNS vyvolávajú koncentrácie 2 000 až 4 000 ng/ml, symptómy toxicity sa uvádzajú už pri úrovni 800 ng/ml.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinické štúdie potvrdzujúce účinnosť

Účinnosť lieku EXPAREL liposomal sa hodnotila v štyroch dvojito zaslepených, kontrolovaných skúšaní zahŕňajúcich 703 pacientov so stredne závažnou až závažnou akútnou bolesťou (intenzita bolesti ≥ 4 na stupnici 0 – 10). Akútna bolesť sa hodnotila 24 hodín po bunionektómii, 48 hodín po totálnej artroplastike ramena/náprave rotátorovej manžety) a 72 hodín po hemoroidektómii a totálnej artroplastike kolena. Zo 703 pacientov bolo 352 pacientov liečených liekom EXPAREL liposomal a 351 pacientov dostalo placebo. Pacienti mali príslušné pohlavie k typu operácie (pomer muži/ženy 329/374), priemerný vek bol 53,4 roka (rozsah 18 – 88 rokov [23,2 % (n = 163) bolo vo veku ≥ 65 rokov a 6,3 % (n = 44) bolo vo veku ≥ 75 rokov (t. j. starší pacienti)], BMI bol 27,9 kg/m² (rozsah 18,7 – 43,9), rasa bola prevažne biela (82,9 %). Primárnym parametrom pre všetky pivotné štúdie bola plocha pod krivkou (AUC) skóre intenzity bolesti. Záchraná liečba bolesti bola dostupná vo všetkých štúdiách a bola prispôbená typu operácie a klinickej praxi v čase vedenia štúdie.

Tabuľka 3 Súhrn kľúčových výsledkov parametra bolesti v štúdiách 3. fázy

Štúdia/typ operácie	Dávka lieku EXPAREL liposomal (n)/kontrola (n)	Primárny parameter	Rozdiel v liečbe (95 % IS)	P-hodnota ^a
Súhrn kľúčových výsledkov parametra bolesti v štúdiách s lokálnou analgéziou				
Zvodná anestézia/hemoroidektómia	266 mg (94)/placebo (93)	AUC NRS-R ₀₋₇₂	-61 (-90, -31)	< 0,0001
Zvodná anestézia/bunionektómia	106 mg (97)/placebo (96)	AUC NRS-R ₀₋₂₄	-22 (-35, -10)	0,0005
Súhrn kľúčových výsledkov parametra bolesti v štúdiách s regionálnou analgéziou				
Blok femorálneho nervu/TKA ^b	266 mg (92)/placebo (91)	AUC NRS-R ₀₋₇₂	-96,5 (-144, -49)	< 0,0001
Nervový blok brachiálneho plexu/TSA/RCR	133 mg (69)/placebo (71)	AUC NRS-R ₀₋₄₈	-118 (-151, -84)	< 0,0001

^a: p-hodnota non-inferiority; b: štúdiá TKA bola kombinovaná štúdiá v 2. fáze (1. časť) a v 3. fáze (2. časť); tu sú uvedené len výsledky z 3. fázy.

AUC: plocha pod krivkou; NRS-R: numerická hodnotiaci škála v pokoji; TKA: totálna artroplastika kolena; VAS: vizuálna analógická škála; TSA: totálna artroplastika ramena; RCR: náprava rotátorovej manžety; (n): počet účastníkov.

Tabuľka 4 Súhrn kľúčových výsledkov parametra použitia opioidov v štúdiách 3. fázy

Typ bloku/typ operácie	Dávka lieku EXPAREL liposomal/kontrola	Použitie záchrannej liečby opioidmi	Účastníci bez použitia opioidov
Súhrn kľúčových výsledkov parametra súvisiaceho s použitím opioidov v štúdiách s lokálnou analgéziou			
Zvodná anestézia/hemoroidektómia	266 mg/placebo	Geometrický priemer LS: 9,9 vs. 18,2 MME (45 % zníženie pomeru geometrických priemerov LS do 72 hodín p = 0,0006)	Bez opioidov do 72 hodín: (26/94) v skupine s liekom EXPAREL liposomal vs. (9/93) v skupine s placebom (p = 0,0007)
Zvodná anestézia/bunionektómia	106 mg/placebo	Priemer LS 3,8 v. 4,7 tablety	Bez opioidov do 24 hodín: (7/97) v skupine s liekom EXPAREL

Typ bloku/ typ operácie	Dávka lieku EXPAREL liposomal/kontrola	Použitie záchranej liečby opioidmi	Účastníci bez použitia opioidov
		(19 % zníženie priemerného počtu tabliet lieku Percocet (5 mg oxykodón/325 mg paracetamol) použitých do 24 hodín p = 0,0077)	liposomal vs. (1/96) v skupine s placebom (p = 0,040)
Súhrn kľúčových výsledkov parametra súvisiaceho s použitím opioidov v štúdiách s regionálnou analgéziou			
Blok femorálneho nervu ^a / TKA	266 mg/placebo	Geometrický priemer LS: 93,2 vs. 122,1 MME (26 % zníženie pomeru geometrických priemerov LS do 72 hodín p = 0,0016)	Žiaden účastník bez opioidov po 72 hodinách v oboch skupinách
Nervový blok brachiálneho plexu/TSA/RCR	133 mg/placebo	Priemer LS: 25,0 vs. 109,7 MME (77 % zníženie pomeru geometrických priemerov LS do 48 hodín p < 0,0001)	Bez opioidov po 48 hodinách: (9/69) v skupine s liekom EXPAREL liposomal vs. (1/71) v skupine s placebom (p = 0,008)

^a: štúdia TKA bola kombinovaná štúdia v 2. fáze (1. časť) a v 3. fáze (2. časť).

TKA: totálna artroplastika kolena; TSA: totálna artroplastika ramena; RCR: náprava rotárovej manžety; MME = metóda momentov; LS = najmenší štvorec.

Z 1 645 pacientov v klinických štúdiách zvodnej anestézie a bloku periférnych nervov s použitím lieku EXPAREL liposomal bolo 469 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a 122 pacientov bolo vo veku 75 rokov alebo starších.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom EXPAREL liposomal v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri pooperačnej analgézií (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Bezpečnosť a farmakokinetiku lieku EXPAREL, keď sa používa ako zvodná anestézia u detských pacientov vo veku 6 rokov a starších, podporujú údaje zo štúdie 319, otvorenej multicentrickej štúdie fázy 3 na zhodnotenie lieku EXPAREL pri jeho podávaní infiltráciou detským účastníkom vo veku od 12 do menej ako 17 rokov podstupujúcim operáciu chrbtice (1. skupina, n = 61) a detským účastníkom vo veku od 6 do menej ako 12 rokov podstupujúcim operáciu chrbtice alebo srdca (2. skupina, n = 34). V 1. skupine boli účastníci randomizovaní v pomere 1 : 1 tak, aby dostali jednu dávku lieku EXPAREL v množstve 4 mg/kg (maximum 266 mg) alebo liečivo bupivakaínium- chlorid v množstve 2 mg/kg (maximum 175 mg). V 2. skupine dostali všetci účastníci jednu dávku lieku EXPAREL v množstve 4 mg/kg (maximum 266 mg). Hlavným cieľom štúdie bolo zhodnotiť farmakokinetiku lieku EXPAREL u detí vo veku 6 rokov a starších.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

EXPAREL liposomal je bupivakaín enkapsulovaný v multivezikulárnom lipozomálnom systéme na zavádzanie liekov. Po podaní sa bupivakaín pomaly uvoľňuje z lipozómov počas dlhšieho obdobia.

Absorpcia

Podanie lieku EXPAREL liposomal vedie k detegovateľným systémovým plazmatickým hladinám bupivakaínu do 96 hodín po lokálnej infiltrácii a do 120 hodín po nervovom bloku. Periférne nervové bloky vo všeobecnosti vykazujú systémové plazmatické hladiny bupivakaínu počas predĺženého

trvania v porovnaní s lokálnou infiltráciou. Systémové plazmatické hladiny bupivakaínu po podaní lieku EXPAREL liposomal nekorelujú s lokálnou účinnosťou. Rýchlosť systémovej absorpcie bupivakaínu závisí od celkovej dávky podaného lieku, cesty podania a vaskularity miesta podania.

Opisná štatistika farmakokinetických parametrov predstavujúcich dávky lieku EXPAREL liposomal pri zvodnej anestézii a bloku periférneho nervu u dospelých je uvedená v tabuľke 5 a v tabuľke 6.

Tabuľka 5 Súhrn farmakokinetických parametrov bupivakaínu po podaní jednej dávky lieku EXPAREL liposomal prostredníctvom zvodnej anestézie u dospelých

Parametre	Podanie na miesto zákroku	
	Bunioneekómia 106 mg (8 ml)	Hemoroidektómia 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)	5 864 (2 038)	16 867 (7 868)
AUC _(inf) (h•ng/ml)	7 105 (2 283)	18 289 (7 569)
t _{1/2} (h)	34 (17)	24 (39)

AUC_{0-t} = plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie verus čas od času 0 do času poslednej kvantifikovateľnej koncentrácie; AUC_{inf} = plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie verus čas od času 0 extrapolovaného do nekonečna; C_{max} = maximálna plazmatická koncentrácia; T_{max} = čas do dosiahnutia C_{max}; t_{1/2} = zjavný terminálny polčas eliminácie;

Tabuľka 6 Súhrn farmakokinetických parametrov bupivakaínu po podaní jednorazovej dávky lieku EXPAREL liposomal prostredníctvom bloku periférnych nervov u dospelých

Parametre	Blok periférnych nervov (zákrok)			
	Blok femorálneho nervu (totálna artroplastika kolena)		Nervový blok brachiálneho plexu (totálna artroplastika ramena)	
	133 mg (10 ml)	266 mg (20 ml)	133 mg (10 ml)	266 mg (20 ml)
	(N = 19)	(N = 21)	(N = 32)	(N = 32)
C _{max} (ng/ml)	282 (127)	577 (289)	209,35 (121)	460,93 (188)
T _{max} (h)	72	72	48	49
AUC _(0-t) (h•ng/ml)	11 878 (7 870)	22 099 (11 137)	11 426,28 (7 855)	28 669,07 (13 205)
AUC _(inf) (h•ng/ml)	18 452 (12 092)	34 491 (5 297)	12 654,57 (8 031)	28 774,03 (13 275)
t _{1/2} (h)	29,0 (24)	18,2 (6)	11 (4)	15 (6)

AUC_{0-t} = plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie verus čas od času 0 do času poslednej kvantifikovateľnej koncentrácie; AUC_{inf} = plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie verus čas od času 0 extrapolovaného do nekonečna; C_{max} = maximálna plazmatická koncentrácia; T_{max} = čas do dosiahnutia C_{max}; t_{1/2} = zjavný terminálny polčas eliminácie;

Distribúcia

V prípade lieku EXPAREL liposomal sa bupivakaín uvoľní z lipozomálnej matrice zložitým mechanizmom zahŕňajúcim reorganizáciu bariérových lipidových membrán a následnú difúziu lieku počas dlhšieho obdobia. Očakáva sa, že po uvoľnení bupivakaínu z lieku EXPAREL liposomal a systémovej absorpcii bude distribúcia bupivakaínu rovnaká ako v prípade akéhokoľvek prípravku s roztokom bupivakaínium-chloridu.

Bupivakaín sa distribuuje v určitej miere do všetkých tkanív tela, pričom sa vysoké koncentrácie zistili v orgánoch s vysokou perfúziou, ako je pečeň, pľúca, srdce a mozog. Rýchlosť a stupeň difúzie závisia od stupňa naviazania na plazmatický proteín, od stupňa ionizácie a od stupňa rozpustnosti lipidov. Bupivakaín má vysokú schopnosť naviazania na proteín (95 %), najmä na α1-kyslý glykoproteín, a tiež na albumín vo vyšších koncentráciách. Naviazanie bupivakaínu na plazmatické proteíny závisí od

koncentrácie. V prípade bupivakaínu sa v literatúre uvádza pomer hepatálnej extrakcie 0,37 po intravenóznom podaní. Pre bupivakaín sa uvádza distribučný objem v rovnovážnom stave 73 l.

Metabolizmus

Lokálne anestetiká amidového typu, ako je bupivakaín, sa metabolizujú najmä v pečeni prostredníctvom konjugácie s kyselinou glukurónovou. Bupivakaín sa extenzívne metabolizuje, čo dokazuje minimálne množstvo materského lieku v moči. Hlavným metabolitom bupivakaínu je pipekolylylidín (PPX); približne 5 % bupivakaínu sa premení na PPX. Preukázalo sa, že hlavný pečenný enzým pri tvorbe PPX je CYP3A4 s použitím pečenných mikrozómov, hoci menšiu úlohu môžu hrať CYP2C19 a CYP2D6. Hydroxylácia aromatického kruhu je tiež hlavnou cestou metabolizmu vedúceho k menej významným metabolitom. Predpokladá sa, že lipidové zložky lipozómu podliehajú podobnej metabolickej dráhe ako prirodzene sa vyskytujúce lipidy.

Eliminácia

Hlavným exkrecným orgánom väčšiny lokálnych anestetík a ich metabolitov sú obličky. Len 6 % bupivakaínu sa vylúči v nezmenenej forme v moči. Rôzne farmakokinetické parametre lokálnych anestetík môžu byť výrazne zmenené prítomnosťou renálneho ochorenia, faktormi ovplyvňujúcimi pH moču a renálnym prietokom krvi. Na základe týchto poznatkov je potrebné, aby boli lekári opatrní pri podávaní akýchkoľvek lokálnych anestetík u pacientov s ochorením obličiek vrátane lieku EXPAREL liposomal. Z modelov populačnej farmakokinetiky založených na klinických štúdiách s liekom EXPAREL liposomal je zdanlivý klírens v rozsahu od 22,9 l/h v štúdiách infiltrácie do rán až 10,6 l/h pri použití regionálnej analgézie a z dôvodu flip-flop kinetiky odzrkadľuje rýchlosť absorpcie.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Farmakokinetické profily bupivakaínu po podaní lieku EXPAREL ako jednodávkovej zvodnej anestézie boli podobné u detských a dospelých účastníkov pri zodpovedajúcich chirurgických zákrokoch. Súhrn farmakokinetických parametrov bupivakaínu, keď sa EXPAREL podával ako zvodná anestézia počas spinálnych alebo kardiotorakálnych zákrokov u detských pacientov vo veku 6 rokov alebo starších, je uvedený v tabuľke 7.

Tabuľka 7 Súhrn farmakokinetických parametrov bupivakaínu s liekom EXPAREL a bupivakaín HCl

Č. štúdie	Populácia	Skúšaný liek (dávka)	Globálna C _{max} (ng/ml)	Globálna T _{max} (h)	AUC _(0-t) (ng*h/ml)	AUC _(0-inf) (ng*h/ml)
			Priemer (SD)	Medián (min, max)	Priemer (SD)	Priemer (SD)
Spinálne zákroky						
319	1. skupina: 12 až < 17 rokov (N = 16)	EXPAREL 4 mg/kg	357 (121)	1,1 (0,3; 26,1)	9 043 (3 763)	14 246 (9 119)
	1. skupina: 12 až < 17 rokov (N = 15)	Bupivakaín 2 mg/kg	564 (321)	0,9 (0,3; 2,5)	5 233 (2 538)	5 709 (3 282)
	2. skupina: 6 až < 12 rokov (N = 2)	EXPAREL 4 mg/kg	320 (165)	7,4 (2,4; 12,3)	10 250 (5 957)	11 570 (7 307)
Kardiotorakálne zákroky						
319	2. skupina: 6 až < 12 rokov (N = 21)	EXPAREL 4 mg/kg	447 (243)	22,7 (0,2; 54,5)	16 776 (7 936)	26 164 (28 038)

Starší pacienti

V modeloch populačnej farmakokinetiky na základe klinických štúdií nervového bloku a infiltrácie rán sa pozorovalo približne 29 % zníženie klírensu u starších pacientov, ktoré sa nepovažovalo za klinicky významné.

Porucha funkcie pečene

Rôzne farmakokinetické parametre lokálnych anestetík sa môžu výrazne zmeniť prítomnosťou ochorenia pečene. V štúdií podávania lieku EXPAREL liposomal pacientom s miernym až stredne závažným ochorením pečene sa zistilo, že u týchto pacientov nie je potrebná úprava dávkovania. Na základe známych skutočností o lokálnych anestetikách amidového typu, ako je bupivakaín, však lekári musia vziať do úvahy, že pacienti s ochorením pečene, najmä pacienti so závažným ochorením pečene, môžu byť citlivejší na možné toxicity lokálnych anestetík amidového typu.

Porucha funkcie obličiek

Populačná farmakokinetická analýza údajov z klinických skúšaní s liekom EXPAREL liposomal v podmienkach nervového bloku alebo zvodnej anestézie nepreukázala žiadny vplyv miernej až stredne závažnej poruchy funkcie obličiek. EXPAREL liposomal sa neskúmal u jedincov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

Populačná farmakokinetika

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy bloku periférnych nervov nemali vek, pohlavie, telesná hmotnosť ani rasa klinicky významný účinok na farmakokinetiku lieku EXPAREL liposomal.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neuskutočnili sa dlhodobé štúdie na zvieratách na vyhodnotenie karcinogénneho potenciálu bupivakaínu. Neurčil sa mutagénny potenciál bupivakaínu.

Bupivakaín prechádza cez placentu. Bupivakaín spôsobil vývojovú toxicitu, keď sa podával subkutánne gravidným potkanom a králikom v klinicky významných dávkach. Pozorovalo sa zvýšenie embryofetálnych úmrtí u králikov a znížené prežitie potomstva u potkanov. Neurčil sa vplyv bupivakaínu na fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dierukoylfosfatidylcholín (DEPC),
dipalmitoylfosfatidylglycerol (DPPG),
cholesterol na parenterálne použitie,
trikaprylín,
chlorid sodný,
kyselina fosforečná,
voda na injekcie.

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

EXPAREL liposomal sa nesmie riediť vodou ani inými hypotonickými látkami, pretože to vedie k narušeniu lipozomálnych častíc.

Keď sa roztoky zmiešali, preukázala sa silná interakcia topických antiseptík, ako je jódovaný povidon, s liekom EXPAREL liposomal. Je to spôsobené povrchovo aktívnou povahou antiseptík reagujúcich s lipidmi. Ak sa však topické antiseptiká aplikujú na povrch kože a nechajú sa vyschnúť pred lokálnym podaním lieku EXPAREL liposomal, v normálnej klinickej praxi sa neočakávajú žiadne interakcie.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky: 2 roky.

Po prvom otvorení

Preukázala sa chemická a fyzikálna stabilita lieku EXPAREL liposomal odoberaného z injekčných liekoviek a preneseného do polypropylénových injekčných striekačiek 48 hodín, keď sa liek uchováva v chladničke (2 °C – 8 °C) alebo 6 hodín, keď sa uchováva pri izbovej teplote (do 25 °C). Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, čas uchovávania počas použitia a podmienky pred použitím sú na zodpovednosti používateľa a nemajú prekročiť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, ak sa liek neotvára za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Po zriedení

Preukázalo sa, že chemická a fyzikálna stabilita lieku EXPAREL liposomal počas miešania s inými liekmi s obsahom bupivakaínu je 24 hodín pri izbovej teplote (do 25 °C). Preukázalo sa, že keď sa liek zmieša s roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo s Ringerovým laktátovým roztokom, chemická a fyzikálna stabilita je 4 hodiny pri uchovávaní v chladničke (2 °C až 8 °C) a pri izbovej teplote (do 25 °C). Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite, ak metóda riedenia nevyklučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa liek nepoužije okamžite, čas a podmienky uchovávania počas používania sú na zodpovednosti používateľa.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorené injekčné liekovky: Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Neotvorené injekčné liekovky sa môžu uchovávať aj pri izbovej teplote (do 25 °C) maximálne 30 dní. Injekčné liekovky sa nemajú opätovne uchovávať v chlade.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml alebo 20 ml injekčné liekovky na jednorazové použitie zo skla typu I s etyléntetrafluóretylénovou sivou zátkou z butylovej gummy na lícnej strane a vyklápacím hliníkovým/polypropylénovým tesnením.

Dostupné v baleniach po 4 alebo 10 injekčných liekoviek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Injekčné liekovky s liekom EXPAREL liposomal sú určené len na jednorazové použitie.

Injekčné liekovky s liekom EXPAREL liposomal je potrebné pred podaním vizuálne skontrolovať. Bezprostredne pred odobratím lieku z injekčnej liekovky je potrebné liekovku jemne viackrát prevrátiť, aby sa častice v disperzii resuspendovali.

EXPAREL liposomal sa má podávať pomocou ihly s vnútorným priemerom 25G alebo väčším na zachovanie štrukturálnej celistvosti lipozomálnych častíc bupivakaínu.

EXPAREL liposomal sa môže podávať v disperzii pripravenej na použitie alebo zriedený na koncentráciu do 0,89 mg/ml (t. j. riedenie podľa objemu 1 : 14) roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo Ringerovým roztokom s mliečnanom.

Medián infiltrovaného objemu pre operácie chrbtice v štúdiu 319 (31 cm x 2 strany x 3 vrstvy / 1,5 ml infiltrátu na každý 1 cm) bol 124 ml. Medián infiltrovaného objemu pre operácie srdca v štúdiu 319 (13 cm x 2 strany x 3 vrstvy / 1,5 ml infiltrátu na každý 1 cm) bol 52 ml.

Bupivakaínium-chlorid (liekové formy s okamžitým uvoľňovaním) sa môže podávať súbežne v rovnakej injekčnej striekačke, ak pomer dávky roztoku bupivakaínium-chloridu v miligramoch k lieku EXPAREL liposomal neprekročí 1 : 2. Celkové množstvo pri súbežnom podaní bupivakaínium-chloridu a lieku EXPAREL liposomal nemá u dospelých prekročiť 400 mg ekvivalenty bupivakaínium-chloridu. Množstvo bupivakaínu v lieku EXPAREL liposomal je vyjadrené ako voľná báza bupivakaínu, preto keď sa vypočítava celková dávka bupivakaínu na súbežné podanie, množstvo bupivakaínu z lieku EXPAREL liposomal sa má premeniť na ekvivalent bupivakaínium-chloridu vynásobením dávky lieku EXPAREL liposomal faktorom 1,128.

Pri príprave zmesi lieku EXPAREL liposomal s bupivakaínom alebo fyziologickým roztokom alebo obidvomi nezáleží na poradí, v akom sa zložky kombinujú.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. novembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml injekčná disperzia s predĺženým uvoľňovaním
bupivakain

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá 10 ml injekčná liekovka s injekčnou disperziou s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 133 mg bupivakainu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež: dipalmitoylfosfatidylglycerol (DPPG), dierukoylfosfatidylcholín (DEPC), cholesterol na parenterálne použitie, trikaprylín, chlorid sodný, kyselinu fosforečnú a vodu na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčná disperzia s predĺženým uvoľňovaním

4 x 10 ml injekčné liekovky

10 x 10 ml injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Injekčná liekovka na jednorazové použitie

Infiltrácia/perineurálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

V písomnej informácii pre používateľa je uvedený čas použiteľnosti po prvom otvorení a ďalšie informácie o uchovávaní.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pacira Ireland Ltd
Unit 13
Classon House
Dundrum Business Park
Dundrum,
Dublín 14
D14W9Y3
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/20/1489/001 4 x 10 ml injekčné liekovky
EU/1/20/1489/002 10 x 10 ml injekčných liekoviek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml injekčná disperzia s predĺženým uvoľňovaním
bupivakáin

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá 20 ml injekčná liekovka s injekčnou disperziou s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 266 mg bupivakáinu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež: dipalmitoylfosfatidylglycerol (DPPG), dierukoylfosfatidylcholín (DEPC), cholesterol na parenterálne použitie, trikaprylín, chlorid sodný, kyselinu fosforečnú a vodu na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčná disperzia s predĺženým uvoľňovaním

4 x 20 ml injekčné liekovky

10 x 20 ml injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Injekčná liekovka na jednorazové použitie

Infiltrácia/perineurálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

V písomnej informácii pre používateľa je uvedený čas použiteľnosti po prvom otvorení a ďalšie informácie o uchovávaní.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/20/1489/003 4 x 20 ml injekčné liekovky
EU/1/20/1489/004 10 x 20 ml injekčných liekoviek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ ČIAROVÝ KÓD – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ ČIAROVÝ KÓD – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml injekčná disperzia s predĺženým uvoľňovaním
bupivakáin
infiltrácia/perineurálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

133 mg/10 ml

6. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml injekčná disperzia s predĺženým uvoľňovaním
bupivakáin
infiltrácia/perineurálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

266 mg/20 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml injekčná disperzia s predĺženým uvoľňovaním **EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml injekčná disperzia s predĺženým uvoľňovaním** bupivakaín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je EXPAREL liposomal a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný EXPAREL liposomal
3. Ako vám bude podaný EXPAREL liposomal
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať EXPAREL liposomal
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je EXPAREL liposomal a na čo sa používa

EXPAREL liposomal je lokálne anestetikum, ktoré obsahuje liečivo bupivakaín.

EXPAREL liposomal sa používa u dospelých pacientov na zníženie bolesti v konkrétnej časti tela po chirurgickom zákroku (ako je operácia kolenného alebo ramenného kĺbu).

EXPAREL liposomal sa tiež používa u dospelých a u detí vo veku 6 rokov alebo starších na zníženie bolesti malých až stredne veľkých rán po chirurgickom zákroku.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný EXPAREL liposomal

Tento liek vám **NESMIE** byť podaný:

- ak ste alergický na bupivakaín (alebo iné podobné lokálne anestetiká) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6 tejto písomnej informácie),
- ak ste tehotná a potrebujete lokálne anestetikum podané injekčne do hornej časti vagíny pri krčku maternice. Bupivakaín môže vážne poškodiť nenarodené dieťa, ak sa používa na tento účel,
- do krvnej cievy alebo kĺbu.

Upozornenia a opatrenia

EXPAREL liposomal sa nemá používať pri rozsiahlych operáciách brucha, krvných ciev ani hrudníka.

Predtým, ako vám bude podaný EXPAREL liposomal, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru:

- ak máte problém so srdcom,
- ak máte problém s pečeňou alebo obličkami.

Použitie lieku EXPAREL liposomal môže spôsobiť dočasnú stratu zmyslového vnímania a pohybu. Do 5 dní po podaní lieku si možno všimnete rozdiel vo svojej schopnosti normálne vnímať veci alebo sa pohybovať.

Pri použití iných lokálnych anestetík boli niekedy hlásené tieto stavy:

- Alergické reakcie

Po podaní akéhokoľvek lokálneho anestetika sa môžu zriedkavo vyskytnúť alergické reakcie. Prejavy alergických reakcií, ktoré si musíte všimnúť, zahŕňajú: žihľavku alebo kožnú vyrážku, opuch okolo očí, tváre, pier, úst alebo hrdla, dýchavičnosť alebo ťažkosti pri dýchaní, pocit závratu alebo mdloby alebo horúčku. **Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc**, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov po podaní lieku EXPAREL liposomal, pretože v zriedkavých prípadoch môžu byť tieto reakcie život ohrozujúce (pozri tiež časť 4 tejto písomnej informácie).

- Neurologické stavy

Niekedy sa môže vyskytnúť aj toxicita centrálného nervového systému. Skoré prejavy môžu zahŕňať: nepokoj, úzkosť, problémy s rečou, točenie hlavy, pocit nevoľnosti (nauzeu) alebo nevoľnosť (vracanie), necitlivosť a brnenie úst a pier, kovovú chuť, tinitus (t. j. zvonenie v ušiach), závrat, rozmazané videnie, stuhnutosť alebo zášklby, útlm, ospalosť. **Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc**, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov po podaní lieku EXPAREL liposomal. K závažnejším vedľajším účinkom po podaní príliš veľkého množstva bupivakaínu patria záchvaty (krče), strata vedomia a srdcový infarkt (pozri tiež časť 4 tejto písomnej informácie).

- Srdcovocievne stavy

Po použití lokálnych anestetík sa niekedy môžu vyskytnúť aj srdcovocievne stavy. Prejavy, ktoré si musíte všimnúť, zahŕňajú: abnormálny/nepravidelný srdcový tep, nízky krvný tlak, mdloby, závrat alebo točenie hlavy, únavu (vyčerpanosť), dýchavičnosť alebo bolesť v hrudníku. Niekedy sa môže vyskytnúť aj srdcový infarkt. **Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc**, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov po podaní lieku EXPAREL liposomal (pozri tiež časť 4 tejto písomnej informácie).

- Methemoglobinémia

Methemoglobinémia je porucha krvi postihujúca červené krvinky. Tento stav sa môže vyskytnúť okamžite alebo niekoľko hodín po použití lokálnych anestetík. Prejavy a príznaky, ktoré si musíte všimnúť, zahŕňajú: bledú alebo sivú/modrú kožu, dýchavičnosť, pocit točenia hlavy alebo mdloby, zmätenosť, búšenie srdca alebo bolesť v hrudníku. **Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc**, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov po podaní lieku EXPAREL liposomal. Methemoglobinémia môže niekedy spôsobiť závažnejšie príznaky, ako je nepravidelný srdcový pulz, záchvaty, kóma a dokonca smrť (pozri tiež časť 4 tejto písomnej informácie).

- Chondrolýza

Chondrolýza (rozpad chrupavky) v kĺboch kostí sa zaznamenala u pacientov, ktorí dostali intraartikulárnu infúziu alebo lokálne anestetiká. EXPAREL liposomal sa nesmie použiť na intraartikulárnu infúziu.

Deti a dospelávajúci

EXPAREL liposomal nie je určený na použitie u detí mladších ako 6 rokov na zníženie bolesti malých až stredne veľkých rán po chirurgickom zákroku. Tento liek sa neskúmal v tejto vekovej skupine.

EXPAREL liposomal nie je určený na použitie u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov na zníženie bolesti v špecifickej časti tela po chirurgickom zákroku (ako je operácia kolenného alebo ramenného kĺbu). Tento liek sa neskúmal v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a EXPAREL liposomal

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Súbežné užívanie niektorých liekov môže byť škodlivé. Povedzte svojmu lekárovi, najmä ak užívate čokoľvek z nasledujúceho:

- Dusičnany/dusitany – nitroglycerín, nitroprusid, oxid dusnatý, oxid dusný;
- Lokálne anestetiká – benzokaín, lidokaín, bupivakaín, mepivakaín, tetrakaín, prilokaín, prokaín, artikaín, ropivakaín;
- Antiarytmiká – lieky používané na liečbu nepravidelného srdcového pulzu (arytmie), napríklad lidokaín a mexiletín;
- Protirakovinové lieky – cyklofosamid, flutamid, rasburikáza, izofamid, hydroxymočovina;
- Antibiotiká – dapsón, sulfónamidy, nitrofurantoín, kyselina paraaminosalicylová;
- Antimalariká – chlorochín, primachín, chinín;
- Antikonvulzíva – fenytoín, valproát sodný, fenobarbitál;
- Iné lieky – acetaminofén (paracetamol), metoklopramid (na žalúdočné problémy a proti nevoľnosti), sulfasalazín (na zápalové ochorenia), jódovaný povidón (topické antiseptikum).

Ak si nie ste istý v súvislosti s ktorýmkoľvek z týchto liekov, opýtajte sa svojho lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

EXPAREL liposomal sa **NEODPORÚČA** tehotným ženám a ženám v plodnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako vám bude podaný tento liek.

EXPAREL liposomal prechádza do materského mlieka vo veľmi nízkych hladinách a mohol by u vášho dieťaťa spôsobiť závažné nežiaduce reakcie. Poradte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete dojčiť svoje dieťa. Lekár rozhodne, či by ste mali prestať dojčiť svoje dieťa, alebo či by vám nemal byť podaný tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

EXPAREL liposomal môže ovplyvniť vašu schopnosť normálne vnímať veci alebo sa pohybovať do 5 dní po podaní lieku. Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto účinkov, nemáte viesť vozidlo ani obsluhovať stroje.

EXPAREL liposomal obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 21 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej 10 ml injekčnej liekovke a 42 mg v každej 20 ml injekčnej liekovke. To sa rovná 1,1 %, respektíve 2,1 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako vám bude podaný EXPAREL liposomal

EXPAREL liposomal vám podá lekár počas zákroku.

O odporúčanej dávke, ktorá vám bude podaná, rozhodne lekár. Bude to závisieť od typu bolesti, ktorú potrebujete zmierniť a od časti tela, do ktorej sa liek vpichne. Bude to závisieť aj od veľkosti miesta zákroku a od vášho fyzického stavu.

EXPAREL liposomal vám bude podaný formou injekcie. Lekár vám vpichne EXPAREL liposomal na jedno z nasledujúcich miest:

- miesto zákroku,
- v blízkosti nervov, ktoré zásobujú oblasť tela, v ktorej bol vykonaný zákrok.

Ak dostanete viac lieku EXPAREL liposomal, ako máte

EXPAREL liposomal je určený na použitie vyškolenými lekármi, ktorí vám skontrolujú krvný tlak, srdcový tep, rýchlosť dýchania, stav vedomia a budú monitorovať akékoľvek prejavy, ktoré naznačujú, že ste dostali príliš veľa bupivakaínu po podaní lieku EXPAREL liposomal.

Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z ďalej uvedených vedľajších účinkov po podaní lieku EXPAREL liposomal (pozri tiež časť 4 tejto písomnej informácie). Sú to prejavy toho, že ste dostali príliš veľa bupivakaínu.

- záchvaty (kŕče),
- strata vedomia,
- pocit nepokoja alebo úzkosť,
- problémy s rečou,
- pocit závratu alebo točenia hlavy,
- pocit nevoľnosti alebo vracanie,
- necitlivosť a brnenie úst a pier,
- zmeny v zraku, sluchu alebo chuti,
- triaška alebo zášklby,
- pocit ospalosti, zmätenosti alebo neúplnej bdelosti,
- zvýšený alebo znížený krvný tlak,
- zvýšená alebo znížená srdcová frekvencia.

Ak nedostanete dávku lieku EXPAREL liposomal

Je nepravdepodobné, že nedostanete dávku. EXPAREL liposomal vám podá lekár (počas zákroku) len raz.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, ktoré boli hlásené pri použití iných lokálnych anestetík (pozri časť 2):

- nezvyčajný/neprirodzený srdcový pulz, nízky krvný tlak, mdloby, závrat alebo točenie hlavy, únava, dýchavičnosť, bolesť v hrudníku, zástava srdca (príznaky srdcovocievnej reakcie).
- nepokoj, úzkosť, problémy s rečou, točenie hlavy, pocit nevoľnosti (nauzea) alebo nevoľnosť (vracanie), necitlivosť a mravčenie v ústach a perách, kovová chuť, tinitus (t. j. zvonenie v ušiach), závrat, rozmazané videnie, chvenie alebo zášklby, depresia, ospalosť, kŕče (prejav reakcie centrálného nervového systému).
- žihľavka alebo kožná vyrážka, opuch okolo očí, tváre, pier, úst alebo hrdla, dýchavičnosť alebo ťažkosti pri dýchaní, rýchly srdcový pulz, pocit nevoľnosti, nevoľnosť, pocit závratu alebo mdloby alebo horúčka (príznaky alergickej reakcie).

- bledá alebo sivá/modrá koža, dýchavičnosť, pocit točenia alebo na omdletie, zmätenosť, búšenie srdca, bolesť v hrudníku, nepravidelný srdcový pulz, záchvaty alebo kóma (príznaky methemoglobinémie).

Ďalšie vedľajšie účinky môžu zahrňať:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 osobu z 10):

- skreslené vnímanie chuti,
- zápcha,
- pocit nevoľnosti alebo vracanie,
- strata citlivosti v ústach.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 osobu zo 100):

- návaly horúčavy,
- tvorba modrín na celom tele alebo pády,
- nezvyčajné výsledky krvných testov,
- bolesť kĺbov,
- znížená mobilita alebo mimovoľné/nekontrolované pohyby tela,
- poranenie, bolesť, kŕče, zášklby alebo slabosť svalov,
- pocit pálenia,
- bolesť hlavy,
- strata zmyslového vnímania,
- svrbenie kože alebo podráždenie kože.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 osobu z 1 000):

- nepríjemný pocit v bruchu, nadúvanie alebo porucha trávenia,
- hnačka,
- sucho v ústach, ťažkosti alebo bolesť pri prehĺtaní,
- svrbenie v ústach,
- nadmerná tvorba slín v ústach,
- zimnica,
- bolesť (v bruchu, mieste rany, svaloch, slabínach, rukách alebo chodidlách),
- opuch členkov, chodidiel, nôh alebo kĺbov,
- stuhnutosť kĺbov,
- nezvyčajné EKG,
- vytekajúca čerstvá krv z konečníka, zvyčajne pri stolici,
- pocit únavy,
- čiastočné ochrnutie,
- ťažkosti pri dýchaní,
- začervenanie kože alebo okolia miesta rany,
- komplikácie (napr. začervenanie, opuch, bolesť) na mieste rany,
- nadmerné potenie,
- zmena zafarbenia nechtov.

Neznáme (častosť nemožno odhadnúť z dostupných údajov):

- neschopnosť močiť (t. j. úplne alebo čiastočne vyprázdniť močový mechúr),
- Exparel liposomal neúčinkuje.

Niektoré z uvedených vedľajších účinkov sa môžu vyskytovať častejšie u detí a dospelých vo veku 6 rokov alebo starších.

Dodatočné vedľajšie účinky pozorované u detí a dospelých vo veku 6 rokov alebo starších

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 osobu z 10):

- anémia.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 osobu z 10):

- brnenie (pocit „mravčenia“),
- strata sluchu,
- rýchle dýchanie,
- oneskorené zotavenie z anestézie.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať EXPAREL liposomal

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajú v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajú v mrazničke.

EXPAREL liposomal sa môže uchovávať aj pri izbovej teplote (do 25 °C) maximálne 30 dní v zaplombovaných neotvorených injekčných liekôvkach. Injekčné liekovky sa nemajú opätovne uchovávať v chlade.

Po prvom otvorení

Preukázala sa chemická a fyzikálna stabilita lieku EXPAREL liposomal odoberaného z injekčných liekoviek a preneseného do polypropylénových injekčných striekačiek 48 hodín, keď sa liek uchováva v chladničke (2 °C – 8 °C) alebo 6 hodín, keď sa uchováva pri izbovej teplote (do 25 °C). Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, čas uchovávania počas použitia a podmienky pred použitím sú na zodpovednosti používateľa a nemajú prekročiť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, ak sa liek neotvára za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Po zriedení

Preukázalo sa, že chemická a fyzikálna stabilita lieku EXPAREL liposomal počas miešania s inými liekmi s obsahom bupivakaínu je 24 hodín pri izbovej teplote (do 25 °C). Preukázalo sa, že keď sa liek zmieša s roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo s Ringerovým roztokom s mliečnanom, chemická a fyzikálna stabilita je 4 hodiny pri uchovávaní v chladničke (2 °C až 8 °C) a pri izbovej teplote (do 25 °C). Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite, ak metóda riedenia nevyklučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa liek nepoužije okamžite, čas a podmienky uchovávania počas používania sú na zodpovednosti používateľa.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo EXPAREL liposomal obsahuje

Liečivo je bupivakaín. Každý ml obsahuje 13,3 mg lipozomálneho bupivakaínu v injekčnej disperzii s predĺženým uvoľňovaním.

Každá 10 ml injekčná liekovka s injekčnou disperziou s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 133 mg voľnej bázy bupivakaínu.

Každá 20 ml injekčná liekovka s injekčnou disperziou s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 266 mg voľnej bázy bupivakaínu.

Ďalšie zložky sú dierukoylfosfatidylcholín (DEPC), dipalmitoylfosfatidylglycerol (DPPG), cholesterol na parenterálne použitie, trikaprylín, chlorid sodný, kyselina fosforečná a voda na injekcie.

Ako vyzerá EXPAREL liposomal a obsah balenia

EXPAREL liposomal je biela až sivobiela injekčná disperzia s predĺženým uvoľňovaním.

Liek je dostupný v 10 ml alebo 20 ml sklenených injekčných liekovkách na jedno použitie s etyléntetrafluóretylénovou sivou zátkou z butylovej gumy na líčnej strane a odklopiteľnou plombou z hliníka/polypropylénu.

Každé balenie obsahuje 4 alebo 10 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Pacira Ireland Ltd
Unit 13
Classon House
Dundrum Business Park
Dundrum,
Dublín 14
D14W9Y3
Írsko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Dôležité: Pred použitím lieku si, prosím, prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku.

Každá injekčná liekovka s liekom EXPAREL liposomal je určená len na jednorazové použitie.

Neotvorené injekčné liekovky s liekom EXPAREL liposomal sa majú uchovávať v chlade (2 °C - 8 °C). EXPAREL liposomal sa nemá zmrazovať.

Zapečatené, neotvorené injekčné liekovky s liekom EXPAREL liposomal sa môžu uchovávať aj pri izbovej teplote (do 25 °C) maximálne 30 dní. Injekčné liekovky sa nemajú opätovne uchovávať v chlade.

Po prvom otvorení

Preukázala sa chemická a fyzikálna stabilita lieku EXPAREL liposomal odoberaného z injekčných liekoviek a preneseného do polypropylénových injekčných striekačiek 48 hodín, keď sa liek uchováva v chladničke (2 °C – 8 °C) alebo 6 hodín, keď sa uchováva pri izbovej teplote (do 25 °C). Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, čas uchovávania počas použitia a podmienky pred použitím sú na zodpovednosti používateľa a nemajú prekročiť 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, ak sa liek neotvára za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Po zriedení

Preukázalo sa, že chemická a fyzikálna stabilita lieku EXPAREL liposomal počas miešania s inými liekmi s obsahom bupivakaínu je 24 hodín pri izbovej teplote (do 25 °C). Preukázalo sa, že keď sa liek zmieša s roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo s Ringerovým laktátovým roztokom, chemická a fyzikálna stabilita je 4 hodiny pri uchovávaní v chladničke (2 °C až 8 °C) a pri izbovej teplote (do 25 °C). Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite, ak metóda riedenia nevyklučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa liek nepoužije okamžite, čas a podmienky uchovávania počas používania sú na zodpovednosti používateľa.

Injekčné liekovky s liekom EXPAREL liposomal je potrebné pred podaním vizuálne skontrolovať. Bezprostredne pred odobratím lieku z injekčnej liekovky je potrebné liekovku jemne prevrátiť, aby sa častice v disperzii resuspendovali. Ak sa obsah injekčnej liekovky usadil, možno bude potrebné liekovku prevrátiť viackrát.

EXPAREL liposomal je určený len na podanie jednej dávky. Maximálna dávka nemá prekročiť 266 mg (20 ml). Odporúčaná dávka na lokálnu infiltráciu je založená na veľkosti miesta zákroku, na objeme potrebnom na pokrytie danej oblasti a na individuálnych faktoroch pacienta, ktoré môžu ovplyvniť bezpečnosť amidového lokálneho anestetika (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

EXPAREL liposomal sa môže podávať v disperzii pripravenej na použitie alebo zriedený na koncentráciu do 0,89 mg/ml (t. j. riedenie podľa objemu 1 : 14) roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo Ringerovým roztokom s mliečnanom. EXPAREL liposomal sa nemá miešať so žiadnymi inými liekmi ani riediť vodou alebo inými hypotonickými látkami, pretože to vedie k narušeniu lipozomálnych častíc.

EXPAREL liposomal je lipozomálny liek a nemá sa zamieňať so žiadnymi inými liekmi s obsahom bupivakaínu. Bupivakaínium-chlorid (liekové formy s okamžitým uvoľňovaním) a EXPAREL liposomal sa môžu podávať súbežne v rovnakej injekčnej striekačke, ak pomer dávky roztoku bupivakaínu v miligramoch k lieku EXPAREL liposomal neprekročí 1 : 2. Celkové množstvo bupivakaínium-chloridu a súbežne podaného lieku EXPAREL liposomal nemá u dospelých prekročiť 400 mg ekvivalenty bupivakaínium-chloridu. Množstvo bupivakaínu v lieku EXPAREL liposomal je vyjadrené ako voľná báza bupivakaínu, a preto je potrebné pri vypočítaní celkovej dávky bupivakaínu na súbežné podanie premeniť množstvo bupivakaínu z lieku EXPAREL liposomal na ekvivalent bupivakaínium-chloridu vynásobením dávky lieku EXPAREL liposomal faktorom 1,128.

Pri súbežnom podávaní lieku EXPAREL liposomal a bupivakaíniu-chloridu sa odporúča opatrnosť, najmä keď sa podávajú do vysoko vaskularizovaných oblastí, v ktorých sa očakáva vyššia systémová absorpcia (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.4).

Minimálne 20 minút po podaní lieku EXPAREL liposomal sa môže podať lidokaín.

Keď sa použije topické antiseptikum, napríklad jódovaný povidón, dané miesto treba nechať vyschnúť pred podaním lieku EXPAREL liposomal na toto miesto. EXPAREL liposomal sa nemá dostať do kontaktu s antiseptikami, ako je jódovaný povidón v roztoku.

EXPAREL liposomal sa má vpichovať pomaly (zvyčajne 1 až 2 ml na injekciu) s použitím ihly s vnútorným priemerom 25G alebo väčším. Miesto zákroku sa má počas podávania často odsávať, ak je to klinicky vhodné, na kontrolu krvi a minimalizovanie rizika náhodnej intravaskulárnej injekcie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.