

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Liposomski EXPAREL 133 mg/10 ml disperzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem  
Liposomski EXPAREL 266 mg/20 ml disperzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml vsebuje 13,3 mg bupivakaina v multivezikularni liposomski disperziji.

Ena viala z 10 ml disperzije za injiciranje s podaljšanim sproščanjem vsebuje 133 mg bupivakaina.

Ena viala z 20 ml disperzije za injiciranje s podaljšanim sproščanjem vsebuje 266 mg bupivakaina.

### Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

- Ena 10 ml viala vsebuje 21 mg natrija.
- Ena 20 ml viala vsebuje 42 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Disperzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem.

Bela do skoraj bela vodna liposomska disperzija.

Disperzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem ima pH med 5,8 in 7,8 in je izotonična (260–330 mOsm/kg).

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Liposomsko zdravilo EXPAREL je indicirano (glejte poglavje 5.1):

- pri odraslih kot blok živca brahialnega pleteža ali blok femoralnega živca za zdravljenje pooperativne bolečine,
- pri odraslih in otrocih, starih 6 let ali več, kot območni blok za zdravljenje somatske pooperativne bolečine pri majhnih do srednje velikih kirurških ranah.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Liposomsko zdravilo EXPAREL je treba dajati v okolju, kjer sta na voljo usposobljeno osebje in ustrezna oprema za oživljanje, ki omogočata takojšnje zdravljenje bolnikov, ki kažejo znake toksičnosti za živčevje ali srce.

### Odmerjanje

Priporočeni odmerek liposomskega zdravila EXPAREL pri odraslih in otrocih, starih 6 let ali več, temelji na naslednjih dejavnikih:

- velikost mesta kirurškega posega,
- volumen, potreben za pokritje območja,
- dejavniki, specifični za posameznega bolnika.

Največji odmerek 266 mg (20 ml nerazredčenega zdravila) se ne sme preseči.

#### *Območni blok (infiltracija okoli majhnih do srednje velikih kirurških ran)*

- Bolnikom, ki so prestali bunionektomijo, so dali skupaj 106 mg (8 ml) liposomskega zdravila EXPAREL, pri čemer so infiltrirali 7 ml v tkiva okoli območja osteotomije in 1 ml v podkožje.
- Bolnikom, ki so prestali hemoroidektomijo, so dali skupaj 266 mg (20 ml) liposomskega zdravila EXPAREL, razredčenega z 10 ml navadne fiziološke raztopine, s skupnim volumnom 30 ml, razdeljenim na šest 5 ml alikvotov, z injiciranjem ob vizualizaciji analnega sfinktra kot urne številčnice in s počasnim infiltriranjem po enega alikvota v vsako od parnih številčk za dosego območnega bloka.
- Pri pediatričnih bolnikih, starih 6 let ali več, je treba liposomsko zdravilo EXPAREL dajati v odmerku do 4 mg/kg (pri čemer največji odmerek ni smel preseči 266 mg). Liposomsko zdravilo EXPAREL se lahko daje bodisi nerazredčeno ali pa razredčeno z navadno (0,9 %) fiziološko raztopino za povečanje volumna do končne koncentracije 0,89 mg/ml (tj. redčenje v volumskem razmerju 1 : 14). Skupni volumen razredčene raztopine bo odvisen od dolžine incizije. Primeri so navedeni v poglavju 6.6.

#### *Periferni živčni blok (femoralni in brahialni pletež)*

- Bolnikom, ki so prestali totalno artroplastiko kolena (TKA), so dali skupaj 266 mg (20 ml) liposomskega zdravila EXPAREL kot femoralni blok.
- Bolnikom, ki so prestali totalno artroplastiko ramena ali popravilo rotatorne manšete, so dali skupaj 133 mg (10 ml) liposomskega zdravila EXPAREL, razredčenega z 10 ml navadne fiziološke raztopine, s skupnim volumnom 20 ml, kot blok živca brahialnega pleteža.

#### Sočasna uporaba z drugimi lokalnimi anestetiki

Toksični učinki lokalnih anestetikov so aditivni in pri njihovi sočasni uporabi je – ob upoštevanju odmerka lokalnega anestetika in razširjenega farmakokinetičnega profila liposomskega zdravila EXPAREL – potrebna previdnost, vključno s spremljanjem nevroloških in kardiovaskularnih učinkov, povezanih s sistemsko toksičnostjo lokalnih anestetikov. Glejte poglavje 4.5.

Liposomsko zdravilo EXPAREL je liposomski pripravek, zato se ne sme izmenjavati z drugimi formulacijami bupivakaina. Bupivakainijev klorid (formulacije s takojšnjim sproščanjem) in liposomsko zdravilo EXPAREL se lahko dajeta sočasno v isti brizgi, če razmerje odmerka raztopine bupivakaina in liposomskega zdravila EXPAREL v miligramih ne presega 1 : 2. Pri pripravi mešanice skupna količina uporabljenega bupivakaina (liposomsko zdravilo EXPAREL + bupivakain HCl) pri odraslih ne sme presegati 400 mg ekvivalentov bupivakaina HCl. Za podrobnosti glejte poglavje 4.4.

#### Posebne populacije

##### *Starejši bolniki (stari 65 let ali več)*

Pri izbiri odmerka liposomskega zdravila EXPAREL za starejše bolnike je potrebna previdnost; bupivakain se obsežno izloča skozi ledvice, zato je tveganje za toksične reakcije na bupivakain lahko povečano pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic. Prilaganje odmerka ni potrebno, vendar ni mogoče izključiti večje občutljivosti nekaterih starejših posameznikov (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Pri starejših bolnikih se lahko poveča tveganje padcev.

##### *Okvara ledvic*

Znano je, da se bupivakain ali njegovi presnovki obsežno izločajo skozi ledvice, in pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je tveganje za toksične reakcije na bupivakain lahko povečano. Okvarjeno delovanje ledvic je treba upoštevati pri izbiri odmerka liposomskega zdravila EXPAREL (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

### *Okvara jeter*

Bupivakain se presnavlja v jetrih. Bolnikom z blago okvaro jeter (stopnja 5–6 po Child-Pughu) ali zmerno okvaro jeter (stopnja 7–9 po Child-Pughu) ni treba prilagoditi odmerka. O bolnikih s hudo okvaro jeter (stopnja  $\geq 10$  po Child-Pughu) ni dovolj podatkov za priporočilo uporabe liposomskega zdravila EXPAREL (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

### *Pediatrična populacija*

Liposomsko zdravilo EXPAREL se lahko uporablja pri pediatričnih bolnikih, starih 6 let ali več, v odmerku 4 mg/kg (pri čemer največji odmerek ne sme preseči 266 mg) kot enoodmerni območni blok za zdravljenje somatske pooperativne bolečine pri majhnih do srednje velikih kirurških ranah.

Varnost in učinkovitost liposomskega zdravila EXPAREL še nista bili dokazani za uporabo kot območni blok pri otrocih, starih od 1 leta do manj kot 6 let, niti kot blok živca pri otrocih, starih od 1 leta do manj kot 18 let. Podatkov ni na voljo.

Liposomsko zdravilo EXPAREL se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od enega leta, ker imajo novorojenčki in dojenčki zaradi nezrelega jetrnega sistema zmanjšano sposobnost presnove anestetikov.

### Način uporabe

Liposomsko zdravilo EXPAREL se daje samo z infiltracijo ali perinevralno uporabo.

Liposomsko zdravilo EXPAREL je namenjeno za dajanje samo enega odmerka.

Liposomsko zdravilo EXPAREL je treba injicirati počasi (običajno 1–2 ml na injekcijo) ob pogosti aspiraciji, če je to klinično primerno, za preverjanje prisotnosti krvi in zmanjšanje tveganja za nenamerno intravaskularno injiciranje.

Liposomsko zdravilo EXPAREL je treba injicirati z iglo velikosti 25 ali večjo, da se ohrani strukturna celovitost liposomskih delcev bupivakaina.

Za navodila glede priprave zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Preobčutljivost na lokalne anestetike amidnega tipa.
- Paracervikalni blok v porodništvu zaradi nevarnosti bradikardije ali smrti plodu.
- Intravaskularno dajanje.
- Intraartikularno dajanje (glejte poglavje 4.4).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Učinkovitost in varnost pri večjih operacijah trebuha, ožilja in prsnega koša še nista dokazani.

#### Sistemska toksičnost lokalnih anestetikov

Ker je dajanje bupivakaina povezano z nevarnostjo hudih, življenjsko nevarnih neželenih učinkov, je treba vsako zdravilo, ki vsebuje bupivakain, dajati v okolju, kjer sta na voljo usposobljeno osebje in ustrezna oprema za takojšnje zdravljenje bolnikov, ki kažejo znake toksičnosti za živčevje ali srce.

Po injiciranju bupivakaina je treba natančno in stalno spremljati kardiovaskularne in dihalne (ustreznost ventilacije) vitalne znake ter bolnikovo stanje zavesti. Nemirnost, anksioznost, nepovezan govor, vrtoglavica, otrplost in občutek mravljinčenja v ustih in ustnicah, kovinski okus, tinitus, omotica, zamegljen vid, tremor, trzanje, depresija ali dremavost so lahko zgodnji opozorilni znaki toksičnih učinkov na osrednje živčevje.

Toksične koncentracije lokalnega anestetika v krvi zmanjšajo prevodnost in vzdražljivost srca, kar lahko pripelje do atrioventrikularnega bloka, ventrikularne aritmije in zastoja srca, tudi s smrtnim izidom. Poleg tega toksične koncentracije lokalnega anestetika v krvi zmanjšajo krčljivost miokarda in povzročijo periferno vazodilatacijo, kar pripelje do zmanjšanja srčnega iztisa in znižanja arterijskega krvnega tlaka.

Akutna nujna stanja zaradi toksičnosti lokalnih anestetikov za živčevje ali srce so na splošno povezana z visokimi plazemskimi koncentracijami kot posledico terapevtske uporabe lokalnih anestetikov ali nenamerne intravaskularne injiciranja raztopine lokalnega anestetika (glejte poglavji 4.3 in 4.9).

Injiciranje več odmerkov bupivakaina in drugih zdravil, ki vsebujejo amide, lahko ob vsakem ponovnem odmerku povzroči pomembna zvišanja plazemske koncentracije zaradi počasnega kopičenja učinkovine ali njenih presnovkov ali zaradi počasne presnovne razgradnje. Toleranca za zvišane koncentracije v krvi se razlikuje glede na stanje bolnika.

V obdobju trženja zdravila so opazili morebitne primere sistemske toksičnosti lokalnih anestetikov. Čeprav so pri večini učinkov z dokumentiranim časom do njihovega pojava opazili učinke v manj kot 1 uri po dajanju liposomskega zdravila EXPAREL, so poročali o majhnem številu primerov, ko so se učinki pojavili po več kot 24 urah. Pri dajanju liposomskega zdravila EXPAREL niso ugotovili nobene povezave med morebitnimi primeri sistemske toksičnosti lokalnih anestetikov ter kirurškim posegom ali potjo uporabe, vendar lahko ponovno odmerjanje liposomskega zdravila EXPAREL, preveliko odmerjanje ali sočasna uporaba z drugimi lokalnimi anestetiki poveča tveganje za sistemske toksičnosti lokalnih anestetikov (glejte poglavje 4.5).

#### Nevrološki učinki

Za reakcije osrednjega živčevja sta značilni ekscitacija in/ali depresija. Pojavijo se lahko nemirnost, anksioznost, omotica, tinitus, zamegljen vid ali tremor, ki lahko preide v konvulzije. Vendar je ekscitacija lahko prehodna ali je ni, pri čemer je prvi znak neželene reakcije depresija. Temu lahko hitro sledi dremavost, ki napreduje v izgubo zavesti in zastoj dihanja. Drugi učinki na osrednje živčevje lahko vključujejo navzeo, bruhanje, mraženje in zoženost zenic. Pojavnost konvulzij v povezavi z uporabo lokalnih anestetikov je odvisna od uporabljenega postopka in celotnega odmerka zdravila.

Nevrološki učinki, ki sledijo območnemu bloku, lahko vključujejo persistentno anestezijo, parestezije, šibkost in paralizo s počasnim ali nepopolnim okrevanjem ali neokrevanjem.

#### Poslabšanje delovanja srca in ožilja

Bupivakain je treba uporabljati previdno tudi pri bolnikih z oslabljenim kardiovaskularnim sistemom, ker so manj zmožni kompenzirati funkcionalne spremembe, povezane s podaljšanjem atrioventrikularnega prevajanja, ki ga povzročajo ta zdravila.

#### Okvara jeter

Bupivakain se presnavlja v jetrih, zato ga je treba previdno uporabljati pri bolnikih z boleznijo jeter. Bolniki s hudo boleznijo jeter so zaradi nezmožnosti normalnega presnavljanja lokalnih anestetikov v večji nevarnosti za razvoj toksičnih plazemskih koncentracij. Pri bolnikih z zmerno do hudo boleznijo jeter je treba razmisliti o pozornejšem spremljanju sistemske toksičnosti lokalnih anestetikov (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### Okvara ledvic

Samo 6 % bupivakaina se izloči nespremenjenega v urinu. Znano je, da se presnovki bupivakaina obsežno izločajo skozi ledvice. Na izločanje z urinom vplivajo perfuzija sečil in dejavniki, ki vplivajo na pH urina. Acidifikacija urina pospeši izločanje lokalnih anestetikov skozi ledvice. Prisotnost

bolezni ledvic, dejavniki, ki vplivajo na pH urina, in pretok krvi skozi ledvice lahko pomembno spremenijo različne farmakokinetične parametre lokalnih anestetikov, zato je pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic tveganje za toksične reakcije na to zdravilo lahko povečano.

### Alergijske reakcije

Reakcije alergijskega tipa se lahko redko pojavijo kot posledica preobčutljivosti za lokalni anestetik ali druge sestavine formulacije. Za te reakcije so značilni znaki, kot so urtikarija, pruritus, eritem, angionevrotični edem (vključno z edemom grla), tahikardija, kihanje, navzea, bruhanje, omotica, sinkopa, čezmerno znojenje, zvišana telesna temperatura in morda anafilaktoidni simptomi (vključno s hudo hipotenzijo). Poročali so o navzkrižni preobčutljivosti za lokalne anestetike amidnega tipa. Alergijske simptome je treba zdraviti simptomatsko.

### Hondroliza

Intraartikularne infuzije lokalnih anestetikov, vključno z liposomskim zdravilom EXPAREL, po artroskopskih in drugih kirurških posegih so kontraindicirane (glejte poglavje 4.3). Poročila iz obdobja trženja zdravila navajajo pojav hondrolize pri bolnikih, ki so prejeli takšne infuzije.

### Methemoglobinemija

V povezavi z uporabo lokalnih anestetikov so poročali o primerih methemoglobinemije. Methemoglobinemija sicer ogroža vse bolnike, vendar so dojenčki, mlajši od 6 mesecev, ter bolniki s pomanjkanjem glukoze-6-fosfat-dehidrogenaze, prirojeno ali idiopatsko methemoglobinemijo, poslabšanim delovanjem srca ali pljuč ali sočasno izpostavljenostjo oksidantom ali njihovim presnovkom (glejte poglavje 4.5) dovzetnejši za razvoj kliničnih znakov tega stanja. Če je pri teh bolnikih treba uporabiti lokalne anestetike, je priporočeno natančno spremljanje simptomov in znakov methemoglobinemije.

Znaki in simptomi methemoglobinemije se lahko pojavijo takoj ali nekaj ur po izpostavljenosti, zanjo pa sta značilni cianotična obarvanost kože in nenormalna barva krvi. Raven methemoglobina se lahko še naprej zvišuje; zato je potrebno takojšnje zdravljenje, da prepreči resnejše neželene učinke na osrednje živčevje in kardiovaskularni sistem, vključno z epileptičnimi napadi, koma, aritmijami in smrtjo. Bupivakain je treba ukiniti, kar velja tudi za vsa druga zdravila z oksidacijskim učinkom. Odvisno od resnosti simptomov se bolniki lahko odzovejo na podporno zdravljenje (tj. zdravljenje s kisikom, hidracija). Resnejše simptome bo morda treba zdraviti z metilen modrim barvilom, izmenjevalno transfuzijo ali hiperbaričnim kisikom.

### Opozorila in previdnostni ukrepi, specifični za liposomsko zdravilo EXPAREL

Različne formulacije bupivakaina niso biološko ekvivalentne, tudi če je odmerjanje po miligramih enako. Zato ni mogoče pretvoriti odmerjanja med liposomskim zdravilom EXPAREL in katero koli drugo formulacijo bupivakaina. Zdravilo se ne sme zamenjati z drugimi zdravili, ki vsebujejo bupivakain.

Pri sočasni uporabi liposomskega zdravila EXPAREL in bupivakaina HCl je potrebna previdnost, zlasti pri dajanju na zelo ožiljene dele telesa, kjer se pričakuje večja sistemska absorpcija. Mešanja liposomskega zdravila EXPAREL z drugimi lokalnimi anestetiki pri otrocih niso proučevali in ni priporočljivo.

Uporabe liposomskega zdravila EXPAREL, ki ji sledijo druge formulacije bupivakaina, v kliničnih preskušanjih niso preučili. Kljub temu se na podlagi kliničnega stanja sme dajati bupivakainijev hidroklorid, pri čemer je treba upoštevati ustrezne farmakokinetične profile in dejavnike pri posameznih bolnikih. Kot pri vseh lokalnih anestetikih mora zdravnik oceniti tveganje za sistemsko toksičnost lokalnega anestetika na podlagi celotnega odmerka glede na čas dajanja.

Liposomsko zdravilo EXPAREL ni ocenjeno za naslednje načine uporabe, zato se ne priporoča za te vrste analgezije oz. poti uporabe:

- epiduralna,
- intratekalna.

Uporaba liposomskega zdravila EXPAREL za femoralni blok ni priporočena, če bolnikov načrt okrevanja vsebuje čimprejšnjo mobilizacijo in hojo (glejte poglavje 4.7). Pri uporabi liposomskega zdravila EXPAREL se lahko pojavi izguba senzoričnih in/ali motoričnih funkcij, vendar je to začasno, stopnja in trajanje izgube pa sta odvisna od mesta injiciranja in uporabljenega odmerka. Kot so ugotovili v kliničnih preskušanjih, lahko morebitna izguba senzoričnih in/ali motoričnih funkcij traja do 5 dni.

#### Pomožne snovi z znanim učinkom

##### *Natrij*

To zdravilo vsebuje 21 mg natrija na 10 ml vialo in 42 mg natrija na 20 ml vialo, kar je enako 1,1 % oz. 2,1 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

##### Uporaba liposomskega zdravila EXPAREL skupaj z drugimi lokalnimi anestetiki

Ob dodajanju lokalnih anestetikov, ki jih bolnik prejme v 96 urah po uporabi liposomskega zdravila EXPAREL, je treba upoštevati skupno izpostavljenost bupivakainu.

Liposomsko zdravilo EXPAREL je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki prejemajo druge lokalne anestetike ali učinkovine, ki so strukturno sorodne lokalnim anestetikom amidnega tipa, npr. nekatere antiaritmike, kot sta lidokain in meksiletin, saj so sistemski toksični učinki aditivni.

##### *Druga zdravila, ki vsebujejo bupivakain*

Vpliv na farmakokinetične in/ali fizikalno-kemijske lastnosti liposomskega zdravila EXPAREL ob sočasni uporabi z bupivakainijevim HCl je odvisen od koncentracije. Zato se bupivakainijev HCl lahko daje sočasno v isti brizgi, če razmerje med odmerkom raztopine bupivakainijevega HCl in liposomskim zdravilom EXPAREL v miligramih ne presega 1 : 2. Skupna količina sočasno uporabljenih bupivakainijevega HCl in liposomskega zdravila EXPAREL ne sme presežati 400 mg ekvivalentov bupivakainijevega HCl pri odraslih (glejte poglavji 4.4 in 6.6).

##### *Lokalni anestetiki, ki ne vsebujejo bupivakaina*

Liposomsko zdravilo EXPAREL se sme mešati samo z bupivakainom; dokazano je namreč, da mešanje z lidokainom, ropivakainom ali mepivakainom povzroči takojšnje sproščanje bupivakaina iz multivezikularnih liposomov sistema za dovajanje zdravila. Kadar se liposomsko zdravilo EXPAREL meša z lidokainom, se lidokain veže na liposome, izpodrine bupivakain in pripelje do takojšnjega sproščanja bupivakaina. To izpodrivanje se lahko prepreči z zakasnitvijo dajanja liposomskega zdravila EXPAREL za vsaj 20 minut po dajanju lidokaina. Ni podatkov, ki bi podpirali uporabo drugih lokalnih anestetikov pred uporabo liposomskega zdravila EXPAREL.

##### Zdravila z oksidacijskim učinkom

Pri bolnikih, ki dobivajo lokalne anestetike, je tveganje za razvoj methemoglobinemije lahko povečano, če so sočasno izpostavljeni naslednjim oksidacijskim zdravilom:

- nitrati/nitriti – nitroglicerol, nitroprusid, dušikov oksid, didušikov oksid;
- lokalni anestetiki – benzokain, lidokain, bupivakain, mepivakain, tetrakain, prilokain, prokain, artikain, ropivakain;
- zdravila z delovanjem na novotvorbe – ciklofosamid, flutamid, razburikaza, izofamid, hidroksiurea;
- antibiotiki – dapson, sulfonamidi, nitrofurantoin, paraaminosalicilna kislina;

- antimalariki – klorokin, primakin;
- antikonvulzivi – fenitoin, natrijev valproat, fenobarbital;
- druga zdravila – acetaminofen, metoklopramid, zdravila, ki vsebujejo žveplo (npr. sulfasalazin), kinin.

#### Druga zdravila

Kadar se nanese topični antiseptik, kot je jodirani povidon, je treba pred uporabo liposomskega zdravila EXPAREL na mestu aplikacije počakati, da se mesto posuši. Liposomsko zdravilo EXPAREL ne sme priti v stik z antiseptiki, kot je jodirani povidon v raztopini (glejte tudi poglavje 6.2).

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Podatkov o uporabi bupivakaina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Liposomskega zdravila EXPAREL ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

#### Dojenje

Bupivakain in njegov presnovek, pipekoloksilidid, sta v majhnih količinah prisotna v materinem mleku. O učinkih zdravila na dojene dojenčke ali o vplivu zdravila na nastajanje mleka niso na voljo nobeni podatki. Zaradi možnosti resnih neželenih reakcij pri dojenih dojenčkih se je treba odločiti med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z liposomskim zdravilom EXPAREL, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

#### Plodnost

O učinkih liposomskega zdravila EXPAREL na plodnost ni kliničnih podatkov.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Bupivakain bi lahko imel pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba vnaprej obvestiti, da lahko liposomska disperzija bupivakaina povzroči začasno izgubo čutnega zaznavanja ali motoričnih funkcij. Morebitna izguba senzoričnih in/ali motoričnih funkcij zaradi liposomskega zdravila EXPAREL je začasna in raznolika v stopnji in trajanju, odvisno od mesta injiciranja, poti uporabe (tj. območni blok ali živčni blok) in uporabljenega odmerka, ter lahko traja do 5 dni, kot so pokazala klinična preskušanja.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejša neželena učinka ( $\geq 5\%$ ), povezana z liposomskim zdravilom EXPAREL v kliničnih preskušanjih, sta bili disgevizija (6,0 %) in hipestezija ust (6,5 %).

Najpomembnejše resne neželene reakcije, povezane z liposomskim zdravilom EXPAREL, so bile sistemske toksične reakcije. Sistemske toksične reakcije se običajno pojavijo kmalu po uporabi bupivakaina, v nekaterih primerih pa se lahko zakasni. Huda toksičnost liposomskega zdravila EXPAREL za osrednje živčevje lahko povzroči konvulzije ( $< 0,001\%$  na podlagi podatkov iz obdobja trženja zdravila). Huda toksičnost liposomskega zdravila EXPAREL za srce lahko povzroči resno disritmijo (0,7 % v kliničnih preskušanjih), resno hipotenzijo (0,7 % v kliničnih preskušanjih) in/ali zastoj srca ( $< 0,001\%$  na podlagi podatkov iz obdobja trženja zdravila).



## Preglednica neželenih učinkov pri odraslih

Neželeni učinki, ki so jih povezali z liposomskim zdravilom EXPAREL pri odraslih v kliničnih preskušanjih in v okviru nadzora med trženjem, so predstavljeni spodaj v preglednici 1, razvrščeni po organskih sistemih MedDRA in pogostosti. Pogostost je opredeljena kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki kategoriji pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

**Preglednica 1 Neželeni učinki zdravila pri odraslih**

Organski sistem	Pogostost	Neželeni učinki zdravila
Bolezni imunskega sistema	Neznana	preobčutljivost
Psihiatrične motnje	Redki	zmedenost, anksioznost
Bolezni živčevja	Pogosti	disgevizija
	Občasni	motorična disfunkcija, izguba čutnega zaznavanja, omotica, somnolenca, hipestezijska, pekoč občutek, glavobol
	Redki	sinkopa, monoplegija, presinkopa, letargija
	Neznana	epileptični napadi, paraliza
Očesne bolezni	Redki	poslabšanje vida, zamegljen vid
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Redki	diplakuza
Srčne bolezni	Občasni	bradikardija, tahikardija
	Redki	atrijska fibrilacija, tahiaritmija, sinusna tahikardija
	Neznana	zastoj srca
Žilne bolezni	Občasni	hipotenzija
	Redki	hipertenzija, rdečica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Redki	apneja, hipoksija, atelektaza, dispneja, bolečina v ustih in žrelu
Bolezni prebavil	Pogosti	bruhanje, zaprtost, hipestezijska ust, navzea
	Redki	hematohezijska, disfagija, abdominalna distenzija, neprijeten občutek v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, driska, čezmerno izločanje slin, suha usta, dispepsija, oralni pruritus, oralna parestezijska
Bolezni kože in podkožja	Občasni	urtikarijska, generalizirani pruritus, pruritus, draženje kože
	Redki	medikamentozni izpuščaji, hiperhidroza, eritem, izpuščaji, sprememba barve nohtov
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Občasni	zmanjšana gibljivost, mišična šibkost, mišični krči, trzanje mišic, artralgijska
	Redki	oteklost sklepov, bolečina v dimljah, togost sklepov, mišično-skeletna bolečina v prsnem košu, bolečine v okončinah
Bolezni sečil	Neznana	retencija urina
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Občasni	pireksijska
	Redki	periferno otekanje, nekardialna bolečina v prsnem košu, mraženje, občutek vročine, bolečina na mestu injiciranja, bolečina
	Neznana	neučinkovitost zdravila
Preiskave	Občasni	zvišana raven kreatinina v krvi, zvišana raven alanin-aminotransferaze, zvišana raven aspartat-aminotransferaze
	Redki	zvišanje segmenta ST elektrokardiograma, zvišana raven jetrnih encimov, povečanje števila levkocitov
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	Občasni	kontuzijska, edem po posegu, padec
	Redki	mišična poškodba, serom, zaplet rane, eritem na mestu kirurškega reza, bolečina zaradi posega
	Neznana	sistemska toksičnost lokalnih anestetikov

## Preglednica neželenih učinkov pri pediatrični populaciji

Neželeni učinki, ki so jih povezali z liposomskim zdravilom EXPAREL pri pediatričnih bolnikih v kliničnih preskušanjih in v okviru spremljanja v obdobju trženja, so predstavljeni spodaj v preglednici 2, razvrščeni po organskih sistemih MedDRA in pogostosti. Pogostost je opredeljena kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki kategoriji pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

### **Preglednica 2 Neželeni učinki zdravila pri otrocih**

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostost</b>	<b>Neželeni učinki zdravila</b>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti	anemija
Bolezni imunskega sistema	Pogosti	preobčutljivost
Psihiatrične motnje	Pogosti	anksioznost
Bolezni živčevja	Pogosti	hipestezija, parestezija, pekoč občutek, omotica, disgevizija in sinkopa
	Neznana	somnolenca
Očesne bolezni	Pogosti	poslabšanje vida, zamegljen vid
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Pogosti	hipakuza
Srčne bolezni	Zelo pogosti	tahikardija
	Pogosti	bradikardija
Žilne bolezni	Zelo pogosti	hipotenzija
	Pogosti	hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	dispneja, tahipneja
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	bruhanje, zaprtost, navzea
	Pogosti	bolečine v trebuhu, driska, oralna hipestezija, dispepsija
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	pruritus
	Pogosti	izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti	trzanje mišic
	Pogosti	mišično-skeletna bolečina v prsnem košu, bolečine v okončinah, mišična šibkost, mišični krči
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	bolečina v prsnem košu, pireksija
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	Pogosti	počasno zbujanje iz anestezije, serom, padec
	Neznana	sistemska toksičnost lokalnih anestetikov

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Klinična slika

O prevelikem odmerjanju samega liposomskega zdravila EXPAREL ali v kombinaciji z drugim lokalnim anestetikom je na voljo malo poročil. Po zvišanju koncentracije lokalnih anestetikov v krvi se lahko pojavijo sistemske toksične reakcije, ki vključujejo predvsem osrednje živčevje in kardiovaskularni sistem. Približno 30 % poročil o prevelikem odmerjanju je bilo povezanih s škodljivimi reakcijami.

Znaki in simptomi prevelikega odmerjanja lahko vključujejo simptome osrednjega živčevja (perioralna parestezija, omotica, disartrijska, zmedenost, zamegljenost zavesti, senzorične motnje in

motnje vida ter sčasoma konvulzije) ter kardiovaskularne učinke (ki segajo od hipertenzije in tahikardije do depresije miokarda, hipotenzije, bradikardije in asistolije).

### Obvladovanje prevelikega odmerjanja lokalnih anestetikov

Ob prvem znaku prevelikega odmerjanja lokalnega anestetika je bolniku treba dati kisik.

Prvi korak pri obvladovanju konvulzij, pa tudi hipoventilacije ali apneje, je takojšnje zagotavljanje prehodnih dihalnih poti ter asistiranje ali nadzorovano predihavanje s kisikom in dovajalnim sistemom, ki lahko z masko omogoči takojšen pozitivni tlak v dihalnih poteh. Takoj po uvedbi teh ventilacijskih ukrepov je treba oceniti ustreznost obtoka ob upoštevanju, da zdravila za zdravljenje konvulzij, kadar se dajejo intravensko, včasih zavrejo obtok. Če konvulzije kljub ustrezni podpori dihanju ne minejo in če stanje krvnega obtoka to dopušča, se lahko uporabijo intravenski odmerki ultrakratkodelujočega barbiturata (npr. tiopental ali tiamilala) ali benzodiazepina (npr. diazepama), ki se počasi stopnjujejo. Za podporno zdravljenje cirkulatorne depresije bo morda potrebno intravensko dovajanje tekočine in, če je primerno, vazopresor, ki ga narekuje klinično stanje (npr. efedrin za povečanje krčljivosti miokarda).

Če se konvulzije in kardiovaskularna depresija ne zdravijo takoj, lahko povzročijo hipoksijo, acidozo, bradikardijo, motnje srčnega ritma in zastoj srca. Če pride do zastoja srca, je treba uvesti standardne ukrepe za kardiopulmonalno oživljanje.

Če po začetnem dovajanju kisika z masko pride do težav pri vzdrževanju prehodnih dihalnih poti ali če je potrebna daljša podpora dihanju (asistirana ali nadzorovana), je lahko indicirana endotrahealna intubacija z uporabo zdravil.

Za zdravljenje nekaterih primerov prevelikega odmerjanja v obdobju trženja se je uporabljala lipidna emulzija.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: anestetiki, amidi; oznaka ATC: N01BB01.

#### Mehanizem delovanja

Bupivakain je kemijsko in farmakološko soroden lokalnim anestetikom amidnega tipa. Je homolog mepivakaina in kemijsko soroden lidokainu.

Lokalni anestetiki zavirajo nastajanje in prevajanje živčnih impulzov, verjetno z zvišanjem praga za električno vzbujanje v živcu ter z upočasnitvijo širjenja živčnega impulza in naraščanja akcijskega potenciala.

#### Farmakodinamični učinki

Sistemska absorpcija lokalnih anestetikov povzroča učinke na kardiovaskularni sistem in osrednje živčevje. Pri koncentracijah v krvi, doseženih z običajnimi terapevtskimi odmerki in potmi uporabe, so spremembe prevodnosti, vzdražljivosti, refraktarnosti in krčljivosti srca ter upora perifernih žil minimalne. Vendar toksične koncentracije lokalnega anestetika v krvi zmanjšajo prevodnost in vzdražljivost srca, kar lahko pripelje do atrioventrikularnega bloka, ventrikularne aritmije in zastoja srca, tudi s smrtnim izidom. Poleg tega toksične koncentracije lokalnega anestetika v krvi zmanjšajo krčljivost miokarda in povzročijo periferno vazodilatacijo, kar pripelje do zmanjšanja srčnega iztisa in znižanja arterijskega krvnega tlaka.

Plazemske ravni bupivakaina, povezane s toksičnostjo, so lahko različne. Poleg poročil o koncentracijah 2000–4000 ng/ml, ki so sprožile zgodnje subjektivne simptome toksičnosti bupivakaina za osrednje živčevje, so poročali o simptomih toksičnosti tudi že pri ravneh 800 ng/ml.

### Klinična učinkovitost in varnost

#### *Klinične študije, ki potrjujejo učinkovitost*

Učinkovitost liposomskega zdravila EXPAREL je bila ocenjena v štirih dvojno slepih, nadzorovanih preskušanjih, ki so vključevala 703 bolnike z zmerno do hudo akutno bolečino (intenzivnost bolečine  $\geq 4$  na lestvici od 0 do 10). Akutno bolečino so ocenjevali 24 ur po bunionektomiji, 48 ur po totalni artroplastiki ramena/popravilu rotatorne manšete ter 72 ur po hemoroidektomiji in totalni artroplastiki kolena. Od 703 bolnikov jih je 352 prejelo liposomsko zdravilo EXPAREL, 351 pa placebo. Bolniki so bili ustreznega spola glede na vrsto operacije (razmerje moški/ženske 329/374), srednja starost je bila 53,4 leta (razpon 18–88 let [23,2 % (n = 163) je bilo starih  $\geq 65$  let in 6,3 % (n = 44)  $\geq 75$  let (tj. starostniki)], ITM 27,9 kg/m<sup>2</sup> (razpon 18,7–43,9), bolniki so bili pretežno bele rase (82,9 %). Primarni opazovani dogodek za vse ključne študije je bilo območje pod krivuljo (AUC) ocene intenzivnosti bolečine. V vseh študijah je bilo na voljo rešilno zdravilo za lajšanje bolečine, prilagojeno vrsti kirurškega posega in klinični praksi v času izvajanja študije.

### **Preglednica 3 Povzetek ključnih rezultatov opazovanega dogodka – bolečine – v študijah faze 3**

Študija/kirurški poseg	Odmerek liposomskega zdravila EXPAREL (n)/kontrola (n)	Primarni opazovani dogodek	Razlika med zdravljenji (95 % IZ)	P-vrednost
<b>Povzetek ključnih rezultatov opazovanega dogodka – bolečine – v študijah lokalne analgezije</b>				
Območni blok/hemoroidektomija	266 mg (94)/placebo (93)	AUC NRS-R <sub>0-72</sub>	-61 (-90, -31)	< 0,0001
Območni blok/bunionektomija	106 mg (97)/placebo (96)	AUC NRS-R <sub>0-24</sub>	-22 (-35, -10)	0,0005
<b>Povzetek ključnih rezultatov opazovanega dogodka – bolečine – v študijah regionalne analgezije</b>				
Femoralni blok/totalna artroplastika kolena <sup>a</sup>	266 mg (92)/placebo (91)	AUC NRS-R <sub>0-72</sub>	-96,5 (-144, -49)	< 0,0001
Blok živca brahialnega pleteža/TSA/RCR	133 mg (69)/placebo (71)	AUC VAS <sub>0-48</sub>	-118 (-151, -84)	< 0,0001

<sup>a</sup>: neinferiorna p-vrednost; b: Študija TKA je bila kombinirana študija faze 2 (1. del) in faze 3 (2. del); tukaj so prikazani samo rezultati faze 3.

AUC: območje pod krivuljo; NRS-R: numerična ocenjevalna lestvica v mirovanju; TKA: totalna artroplastika kolena; IR: bupivakain s takojšnjim sproščanjem; VAS: vizualna analogna lestvica; TSA: totalna artroplastika ramena; RCR: popravilo rotatorne manšete; (n): število preskušancev.

### **Preglednica 4 Povzetek ključnih rezultatov opazovanega dogodka z opioidi v študijah faze 3**

Vrsta bloka/kirurškega posega	Odmerek liposomskega zdravila EXPAREL/kontrola	Uporaba rešilnega opioida	Preskušanci brez uporabe opioida
<b>Povzetek ključnih rezultatov opazovanega dogodka, povezanega z opioidom, v študijah lokalne analgezije</b>			
Območni blok/hemoroidektomija	266 mg/placebo	geometrijska sredina najmanjših kvadratov: 9,9 v prim. z 18,2 MME  (45 % zmanjšanje razmerja geometrijske sredine najmanjših kvadratov v 72 urah; p = 0,0006)	brez uporabe opioida v obdobju 72 ur:  (26/94) v skupini z liposomskim zdravilom EXPAREL v prim. z (9/93) v skupini s placebom (p = 0,0007)

Vrsta bloka/ kirurškega posega	Odmerek liposomskega zdravila EXPAREL/kontrola	Uporaba rešilnega opioida	Preskušanci brez uporabe opioida
Območni blok/ bunionektomija	106 mg/placebo	sredina najmanjših kvadratov 3,8 v prim. s 4,7 tablete  (19 % zmanjšanje povprečnega števila tablet Percocet (5 mg oksikodona / 325 mg paracetamola), uporabljenih v 24 urah; p = 0,0077)	brez uporabe opioida v obdobju 24 ur:  (7/97) v skupini z liposomskim zdravilom EXPAREL v prim. z (1/96) v skupini s placebom (p = 0,040)
<b>Povzetek ključnih rezultatov opazovanega dogodka, povezanega z opioidom, v študijah regionalne analgezije</b>			
Femoralni blok <sup>a</sup> / TKA	266 mg/placebo	geometrijska sredina najmanjših kvadratov: 93,2 v prim. s 122,1 MME  (26 % zmanjšanje razmerja geometrijske sredine najmanjših kvadratov v 72 urah; p = 0,0016)	v nobeni od skupin po 72 urah ni bilo nobenega preskušanca brez uporabe opioida
Blok živca brahialnega pleteža/TSA/RCR	133 mg/placebo	sredina najmanjših kvadratov: 25,0 v prim. z 109,7 MME  (77 % zmanjšanje razmerja geometrijske sredine najmanjših kvadratov v 48 urah; p < 0,0001)	brez uporabe opioida v obdobju 48 ur:  (9/69) v skupini z liposomskim zdravilom EXPAREL v prim. z (1/71) v skupini s placebom (p = 0,008)

<sup>a</sup>: študija TKA je bila kombinirana študija faze 2 (1. del) in faze 3 (2. del).

TKA: totalna artroplastika kolena; TSA: totalna artroplastika ramena; RCR: popravilo rotatorne manšete; MME = metode momentov

Od 1645 bolnikov v kliničnih študijah z območnim blokom in perifernim živčnim blokom z liposomskim zdravilom EXPAREL je bilo 469 bolnikov starih 65 let ali več in 122 bolnikov 75 let ali več.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z liposomskim zdravilom EXPAREL za eno ali več podskupin pediatrične populacije za pooperativno analgezijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Varnost in farmakokinetika zdravila EXPAREL pri uporabi za območni blok pri pediatričnih bolnikih, starih 6 let ali več, sta podprti s podatki iz študije 319, ki je bila odprta, multicentrična študija 3. faze za ovrednotenje zdravila EXPAREL pri uporabi z infiltriranjem v tkivo pri pediatričnih preiskovancih, starih od 12 let do manj kot 17 let, ki so prestali kirurški poseg na hrbtenici (skupina 1, n = 61), in pri pediatričnih preiskovancih, starih od 6 let do manj kot 12 let, ki so prestali kirurški poseg na hrbtenici ali na srcu (skupina 2, n = 34). V skupini 1 so preiskovance naključno razvrstili v razmerju 1 : 1 v skupino za prejem enega odmerka bodisi zdravila EXPAREL v odmerku 4 mg/kg (največ 266 mg) ali pa bupivakainijevega HCl v odmerku 2 mg/kg (največ 175 mg). V skupini 2 so vsi preiskovanci prejeli en odmerek zdravila EXPAREL 4 mg/kg (največ 266 mg). Primarni cilj te študije je bil ovrednotiti farmakokinetiko zdravila EXPAREL pri otrocih, starih 6 let ali več.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Liposomsko zdravilo EXPAREL je bupivakain, inkapsuliran v multivezikularni liposomski sistem dovajanja zdravila. Po dajanju se bupivakain počasi sprošča iz liposomov v daljšem obdobju.

## Absorpcija

Uporaba liposomskega zdravila EXPAREL povzroči zaznavno sistemsko raven bupivakaina v plazmi v 96 urah po lokalni infiltraciji in v 120 urah po živčnem bloku. Na splošno se je izkazalo, da se pri perifernem živčnem bloku sistemska raven bupivakaina v plazmi obdrži dalj časa kot pri lokalni infiltraciji. Sistemske ravni bupivakaina v plazmi po dajanju liposomskega zdravila EXPAREL niso povezane z lokalno učinkovitostjo. Hitrost sistemske absorpcije bupivakaina je odvisna od celotnega danega odmerka zdravila, poti uporabe in ožiljenosti na mestu aplikacije.

Opisna statistika farmakokinetičnih parametrov reprezentativnih odmerkov liposomskega zdravila EXPAREL pri območnem bloku in perifernem živčnem bloku pri odraslih je podana v preglednici 5 oziroma v preglednici 6.

**Preglednica 5 Povzetek farmakokinetičnih parametrov za bupivakain po dajanju posameznih odmerkov liposomskega zdravila EXPAREL za območni blok pri odraslih**

Parametri	Aplikacija na mesto kirurškega posega	
	Bunionektomija 106 mg (8 ml)	Hemoroidektomija 266 mg (20 ml)
	(N = 26)	(N = 25)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	166 (92,7)	867 (353)
T <sub>max</sub> (h)	2 (0,5–24)	0,5 (0,25–36)
AUC <sub>(0-t)</sub> (h•ng/ml)	5864 (2038)	16.867 (7868)
AUC <sub>(inf)</sub> (h•ng/ml)	7105 (2283)	18.289 (7569)
t <sub>1/2</sub> (h)	34 (17)	24 (39)

AUC<sub>0-t</sub> = območje pod krivuljo koncentracije v plazmi po času od časa 0 do časa zadnje količinsko določljive koncentracije;  
AUC<sub>inf</sub> = območje pod krivuljo koncentracije v plazmi po času od časa 0, ekstrapoliranega v neskončnost;  
C<sub>max</sub> = najvišja koncentracija v plazmi; T<sub>max</sub> = čas do dosega C<sub>max</sub>; t<sub>1/2</sub> = navidezni končni razpolovni čas izločanja;

**Preglednica 6 Povzetek farmakokinetičnih parametrov za bupivakain po dajanju posameznih odmerkov liposomskega zdravila EXPAREL za periferni živčni blok pri odraslih**

Parametri	Periferni živčni blok (kirurški poseg)			
	Femoralni blok (totalna artroplastika kolena)		Blok živca brahialnega pleteža (totalna 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 <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 (7870)	22.099 (11.137)	11.426,28 (7855)	28.669,07 (13.205)
AUC <sub>(inf)</sub> (h•ng/ml)	18.452 (12.092)*	34.491 (5297)*	12.654,57 (8031)	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> = območje pod krivuljo koncentracije v plazmi po času od časa 0 do časa zadnje količinsko določljive koncentracije;  
AUC<sub>inf</sub> = območje pod krivuljo koncentracije v plazmi po času od časa 0, ekstrapoliranega v neskončnost;  
C<sub>max</sub> = najvišja koncentracija v plazmi; T<sub>max</sub> = čas do dosega C<sub>max</sub>; t<sub>1/2</sub> = navidezni končni razpolovni čas izločanja.

## Porazdelitev

Bupivakain v obliki liposomskega zdravila EXPAREL se sprošča iz liposomske matrike z uporabo zapletenega mehanizma, ki vključuje ponovno organizacijo pregradnih lipidnih membran in naknadno difuzijo zdravila v daljšem obdobju. Ko se bupivakain sprosti iz liposomskega zdravila EXPAREL in se sistemsko absorbira, lahko pričakujemo, da bo porazdelitev bupivakaina enaka kot pri kateri koli formulaciji raztopine bupivakainijevega HCl.

Bupivakain se v določeni meri porazdeli po vseh telesnih tkivih, pri čemer so njegove koncentracije visoke v močno prekrvljenih organih, kot so jetra, pljuča, srce in možgani. Hitrost in stopnja difuzije sta odvisni od stopnje vezave na beljakovine v plazmi, stopnje ionizacije in stopnje topnosti lipidov. Bupivakain ima visoko sposobnost vezave na beljakovine (95 %), večinoma na  $\alpha$ 1-kislinski glikoprotein in pri višjih koncentracijah tudi na albumin. Vezava bupivakaina na beljakovine v plazmi je odvisna od koncentracije. Literatura navaja jetrno ekstrakcijsko razmerje 0,37 po IV-dajanju. Za bupivakain so poročali o volumnu porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 73 l.

### Presnova

Lokalni anestetiki amidnega tipa, kot je bupivakain, se presnavljajo predvsem v jetrih s konjugacijo z glukuronsko kislino. Bupivakain se obsežno presnavlja, kar dokazuje minimalna količina prvotne učinkovine v urinu. Glavni presnovek bupivakaina je pipekolilksilidin (PPX); v PPX se pretvori približno 5 % bupivakaina. Z uporabo jetrnih mikrosomov so ugotovili, da je pri nastanku PPX primarni jetrni encim CYP3A4, vendar lahko imata manjšo vlogo tudi CYP2C19 in CYP2D6. Hidroksilacija aromatskega obroča je tudi glavna presnovna pot, pri kateri nastanejo manj pomembni presnovki. Lipidni sestavni deli liposoma se domnevno presnavljajo po podobni poti kot naravni lipidi.

### Izločanje

Glavni organ izločanja večine lokalnih anestetikov in njihovih presnovkov so ledvice. Samo 6 % bupivakaina se izloči nespremenjenega v urinu. Prisotnost bolezni ledvic, dejavniki, ki vplivajo na pH urina, in pretok krvi skozi ledvice lahko pomembno spremenijo različne farmakokinetične parametre lokalnih anestetikov. Zato morajo biti zdravniki previdni pri dajanju katerih koli lokalnih anestetikov, vključno z liposomskim zdravilom EXPAREL, bolnikom z boleznijo ledvic. Glede na populacijske farmakokinetične modele na podlagi kliničnih študij liposomskega zdravila EXPAREL se je navidezni očistek gibal med 22,9 l/h v študijah infiltracije rane in 10,6 l/h pri regionalni analgeziji ter je zaradi nihajoče kinetike izražal stopnjo absorpcije.

### Posebne populacije

#### *Pediatrična populacija*

Farmakokinetični profili bupivakaina po dajanju zdravila EXPAREL v posameznih odmerkih za območni blok pri pediatričnih bolnikih so bili pri kirurških posegih enake vrste podobni kot pri odraslih bolnikih. Povzetek farmakokinetičnih parametrov bupivakaina pri uporabi zdravila EXPAREL za območni blok pri kirurških posegih na hrbtenici ali kardiorakalnih kirurških posegih pri pediatričnih bolnikih, starih 6 let ali več, je podan v preglednici 7.

**Preglednica 7 Povzetek farmakokinetičnih parametrov za bupivakain pri zdravilu EXPAREL in bupivakainijevem HCl**

Študija št.	Populacija	Zdravilo iz študije (odmerek)	Splošni C <sub>max</sub> (ng/ml)	Splošni T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>(0-t)</sub> (ng * h/ml)	AUC <sub>(0-inf)</sub> (ng * h/ml)
			Povprečna vrednost (SD)	Srednja vrednost (min, maks)	Povprečna vrednost (SD)	Povprečna vrednost (SD)
Kirurški posegi na hrbtenici						
319	Skupina 1: od 12 do < 17 let (N = 16)	EXPAREL 4 mg/kg	357 (121)	1,1 (0,3; 26,1)	9043 (3763)	14 246 (9119)
	Skupina 1: od 12 do < 17 let (N = 15)	Bupivakain 2 mg/kg	564 (321)	0,9 (0,3; 2,5)	5233 (2538)	5709 (3282)
	Skupina 2: od 6 do < 12 let (N = 2)	EXPAREL 4 mg/kg	320 (165)	7,4 (2,4; 12,3)	10 250 (5957)	11 570 (7307)
Kardiorakalni kirurški posegi						
319	Skupina 2: od 6 do < 12 let (N = 21)	EXPAREL 4 mg/kg	447 (243)	22,7 (0,2; 54,5)	16 776 (7936)	26 164 (28.038)

*Starejši bolniki*

V populacijskih farmakokinetičnih modelih, ki temeljijo na kliničnih študijah živčnega bloka in infiltracije ran, so med starejšimi bolniki opazili približno 29-odstotno zmanjšanje očistka, vendar ga niso ocenili kot klinično pomembno.

*Okvara jeter*

Prisotnost bolezni jeter lahko pomembno spremeni različne farmakokinetične parametre lokalnih anestetikov. Študija uporabe liposomskega zdravila EXPAREL pri bolnikih z blago do zmerno boleznijo jeter je pokazala, da prilagajanje odmerka pri teh bolnikih ni potrebno. Vendar morajo zdravniki na podlagi tega, kar je znano o lokalnih anestetikih amidnega tipa, kot je bupivakain, upoštevati, da so bolniki z boleznijo jeter, zlasti tisti s hudo boleznijo jeter, lahko dovzetnejši za morebitne toksične učinke lokalnih anestetikov amidnega tipa.

*Okvara ledvic*

Analiza populacijske farmakokinetike na podatkih iz kliničnih preskušanj liposomskega zdravila EXPAREL za živčni blok ni pokazala, da bi blaga ali zmerna okvara ledvic imela kakršen koli učinek. Uporabe liposomskega zdravila EXPAREL niso preučili pri posameznikih s hudo okvaro ledvic.

*Populacijska farmakokinetika*

Populacijska farmakokinetična analiza za periferni živčni blok ni pokazala nobenega klinično pomembnega vpliva starosti, spola, telesne mase ali rase na farmakokinetiko liposomskega zdravila EXPAREL.

**5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Dolgoročnih študij na živalih za oceno kancerogenega potenciala bupivakaina niso izvedli. Mutagenega potenciala bupivakaina niso ocenili.

Bupivakain prehaja skozi placento. Bupivakain je škodljivo vplival na razvoj, ko so ga subkutano dajali brejim podganjim in zajčjim samicam v klinično relevantnih odmerkih. Pri zajcih so opazili povečanje umrljivosti zarodka/plodu, pri podganah pa zmanjšanje preživetja potomcev. Vpliva bupivakaina na plodnost niso ocenili.



## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

dierukoilfosfatidilholin (DEPC)  
dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG)  
holesterol za parenteralno uporabo  
trikaprilin  
natrijev klorid  
fosforna kislina  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Liposomsko zdravilo EXPAREL se ne sme razredčiti z vodo ali drugimi hipotoničnimi raztopinami, ker lahko pride do motenj liposomskih delcev.

Topični antiseptiki, kot je jodirani povidon, so pokazali močno medsebojno delovanje z liposomskim zdravilom EXPAREL ob mešanju raztopin. To je posledica površinsko aktivne narave antiseptikov, ki medsebojno delujejo z lipidi. Vendar če topične antiseptike nanese na površino kože in pred lokalnim dajanjem liposomskega zdravila EXPAREL počakamo, da se posušijo, v običajni klinični praksi ni pričakovati medsebojnega delovanja.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Neodprte vial: 2 leti.

#### Po prvem odprtju

Dokazano je, da je liposomsko zdravilo EXPAREL, potem ko se vzame iz vial in prenese v polipropilenske brizge, kemijsko in fizikalno stabilno 48 ur, če je shranjeno v hladilniku (od 2 °C do 8 °C), ali 6 ur, če je shranjeno pri sobni temperaturi (pod 25 °C). Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo, ki ne sme trajati dlje kot 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bilo odprtje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

#### Po razredčitvi

Za liposomsko zdravilo EXPAREL, kadar se zmeša z drugimi formulacijami bupivakaina, je med uporabo dokazana 24-urna kemijska in fizikalna stabilnost pri sobni temperaturi (do 25 °C). Po mešanju z 0,9-odstotnim natrijevim kloridom (9 mg/ml) ali raztopino Ringerjevega laktata ostane raztopina kemijsko in fizikalno stabilna 4 ure, če je shranjena v hladilniku (pri temperaturi od 2 °C do 8 °C) ali pri sobni temperaturi (do 25 °C). Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če se z metodo redčenja prepreči nevarnost mikrobiološke kontaminacije. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Neodprte vial: shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Neodprte vial se smejo shranjevati tudi pri sobni temperaturi (do 25 °C) do 30 dni. Vial se ne smejo ponovno shraniti v hladilnik.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

10 ml ali 20 ml viala za enkratno uporabo iz stekla tipa I s sivim zamaškom iz butilne gume, prevlečenim z etilentetrafluoroetilenom, in aluminijastim/polipropilenskim snemljivim pokrovčkom.

Na voljo v pakiranjih po 4 ali 10 vial.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Viale liposomskega zdravila EXPAREL so namenjene samo za enkratno uporabo.

Viale liposomskega zdravila EXPAREL je treba pred uporabo vizualno pregledati. Viale večkrat nežno obrnite na glavo, da delce ponovno suspendirate, tik preden disperzijo vzamete iz viala.

Liposomsko zdravilo EXPAREL je treba injicirati z iglo velikosti 25 ali večjo, da se ohrani strukturna celovitost liposomskih delcev bupivakaina.

Liposomsko zdravilo EXPAREL se lahko daje kot disperzija, ki je že pripravljena za uporabo, ali pa razredčeno na koncentracijo do 0,89 mg/ml (tj. razredčitev 1 : 14 po volumnu) z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml) ali raztopino Ringerjevega laktata.

Mediani infiltrirani volumen za spinalne posege v študiji 319 (31 cm x 2 stranici x 3 plasti/1,5 ml infiltrata na vsak cm) je bil 124 ml. Mediani infiltrirani volumen za posege na srcu v študiji 319 (13 cm x 2 stranici x 3 plasti/1,5 ml infiltrata na vsak cm) je bil 52 ml.

Bupivakainijev hidroklorid (formulacije s takojšnjim sproščanjem) se lahko daje sočasno v isti brizgi, če razmerje med odmerkom raztopine bupivakainijevega HCl in zdravilom EXPAREL v miligramih ne presega 1 : 2. Skupna količina sočasno uporabljenih bupivakainijevega HCl in liposomskega zdravila EXPAREL ne sme presegati 400 mg ekvivalentov bupivakainijevega HCl pri odraslih. Količina bupivakaina v liposomskem zdravilu EXPAREL je izražena kot prosta baza bupivakaina, zato je treba pri izračunu celotnega odmerka bupivakaina za sočasno uporabo pretvoriti količino bupivakaina iz liposomskega zdravila EXPAREL v ekvivalent bupivakainijevega HCl tako, da se odmerek liposomskega zdravila EXPAREL pomnoži s faktorjem 1,128.

Pri pripravi mešanice liposomskega zdravila EXPAREL z bupivakainom ali fiziološko raztopino ali obojim vrstni red kombiniranja sestavin ni pomemben.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/20/1489/001  
EU/1/20/1489/002

EU/1/20/1489/003  
EU/1/20/1489/004

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 16. november 2020

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****KARTONASTA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Liposomski EXPAREL 133 mg/10 ml disperzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem bupivakain

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala z 10 ml disperzije za injiciranje s podaljšanim sproščanjem vsebuje 133 mg bupivakaina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi: dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), dierukoilfosfatidilholin (DEPC), holesterol za parenteralno uporabo, trikaprilin, natrijev klorid, fosforno kislino in vodo za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Disperzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

4 x 10 ml viala

10 x 10 ml viala

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

viala za enkratno uporabo

infiltracija/perinevralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Informacije o roku uporabnosti po prvem odprtju in dodatne informacije o shranjevanju so na voljo v navodilu za uporabo.



**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****KARTONASTA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Liposomski EXPAREL 266 mg/20 ml disperzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem bupivakain

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala z 20 ml disperzije za injiciranje s podaljšanim sproščanjem vsebuje 266 mg bupivakaina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi: dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), dierukoilfosfatidilholin (DEPC), holesterol za parenteralno uporabo, trikaprilin, natrijev klorid, fosforno kislino in vodo za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Disperzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem

4 x 20 ml viala

10 x 20 ml viala

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Viala je za enkratno uporabo.

Infiltracija/perinevralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Informacije o roku uporabnosti po prvem odprtju in dodatne informacije o shranjevanju so na voljo v navodilu za uporabo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljene ostanke zdravila je treba zavreči.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**OZNAKA NA VIALI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Liposomski EXPAREL 133 mg/10 ml disperzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem bupivakain  
infiltracija/perinevralna uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

133 mg/10 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA NA VIALI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Liposomski EXPAREL 266 mg/20 ml disperzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem  
bupivakain  
infiltracija/perinevralna uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

266 mg/20 ml

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

**Liposomski EXPAREL 133 mg/10 ml disperzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem**  
**Liposomski EXPAREL 266 mg/20 ml disperzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem**  
bupivakain

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je liposomsko zdravilo EXPAREL in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli liposomsko zdravilo EXPAREL
3. Kako vam bodo dali liposomsko zdravilo EXPAREL
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje liposomskega zdravila EXPAREL
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je liposomsko zdravilo EXPAREL in za kaj ga uporabljamo

Liposomsko zdravilo EXPAREL je lokalni anestetik, ki vsebuje učinkovino bupivakain.

Liposomsko zdravilo EXPAREL se uporablja pri odraslih bolnikih za zmanjšanje bolečin v določenem delu telesa po operaciji (npr. po operaciji kolena ali ramenskega sklepa).

Liposomsko zdravilo EXPAREL se uporablja tudi pri odraslih in otrocih, starih 6 let ali več, za lajšanje bolečin pri majhnih do srednje velikih kirurških ranah po posegih.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli liposomsko zdravilo EXPAREL

Tega zdravila **NE** smete prejeti:

- če ste alergični na bupivakain (ali druge podobne lokalne anestetike) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6 tega navodila za uporabo);
- če ste noseči in potrebujete injekcijo lokalnega anestetika v zgornji del vagine ob materničnem vratu. Bupivakain lahko resno škoduje nerojenemu otroku, če se uporabi za ta namen;
- v krvno žilo ali sklep.

#### Opozorila in previdnostni ukrepi

Liposomsko zdravilo EXPAREL se ne sme uporabljati pri večjih operacijah na trebuhu, krvnih žilah in prsnem košu.

Preden dobite liposomsko zdravilo EXPAREL, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če imate težave s srcem,
- če imate težave z jetri ali ledvicami.

Uporaba liposomskega zdravila EXPAREL lahko povzroči začasno nezmožnost čutnega zaznavanja ali gibanja. Do 5 dni po prejemu zdravila boste morda opazili razliko v zmožnosti čutenja ali normalnega gibanja.

Ob uporabi drugih lokalnih anestetikov so včasih poročali o pojavu naslednjih stanj:

- Alergijske reakcije

Alergijske reakcije se lahko redko pojavijo po prejemu katerega koli lokalnega anestetika. Znaki alergijskih reakcij, na katere morate biti pozorni, so: koprivnica ali kožni izpuščaji, oteklina okoli oči, obraza, ustnic, ust ali grla, zasoplost ali oteženo dihanje, omotica ali omedlevica ali povišana telesna temperatura. Če po prejemu liposomskega zdravila EXPAREL opazite katerega koli od teh simptomov, **nemudoma poiščite zdravniško pomoč**, saj lahko v redkih primerih te reakcije postanejo smrtno nevarne (glejte tudi 4. poglavje tega navodila za uporabo).

- Bolezni živčevja

Včasih se lahko pojavijo tudi toksični učinki na osrednji živčni sistem. Zgodnji znaki tega lahko vključujejo: nemirnost, tesnoba, otežen govor, vrtoglavico, siljenje na bruhanje (navzeo) ali bruhanje, otrplost in mravljinčenje ust in ustnic, kovinski okus, tinitus (tj. zvonjenje v ušesih), omotico, zamegljen vid, tresenje ali trzanje, depresijo, dremavost. Če po prejemu liposomskega zdravila EXPAREL opazite katerega koli od teh simptomov, **nemudoma poiščite zdravniško pomoč**. Med resnejšimi neželenimi učinki prevelikega odmerka bupivakaina so epileptični napadi (konvulzije), izguba zavesti in srčni infarkt (glejte tudi 4. poglavje tega navodila za uporabo).

- Bolezni srca in ožilja

Po uporabi lokalnih anestetikov se včasih lahko razvijejo tudi težave s srcem in ožiljem. Znaki, na katere morate biti pozorni, so: nenormalen/neenakomeren srčni utrip, nizek krvni tlak, omedlevica, omotica ali vrtoglavica, utrujenost, zasoplost ali bolečine v prsnem košu. Včasih lahko pride tudi do srčnega infarkta. Če po prejemu liposomskega zdravila EXPAREL opazite katerega koli od teh simptomov, **nemudoma poiščite zdravniško pomoč** (glejte tudi 4. poglavje tega navodila za uporabo).

- Methemoglobinemija

Methemoglobinemija je bolezen krvi, ki prizadene rdeče krvne celice. To stanje se lahko pojavi takoj ali nekaj ur po uporabi lokalnih anestetikov. Znaki in simptomi, na katere morate biti pozorni, so: bleda ali sivkasta/modrikasta koža, zasoplost, vrtoglavica ali omedlevica, zmedenost, palpitacije ali bolečine v prsnem košu. Če po prejemu liposomskega zdravila EXPAREL opazite katerega koli od teh simptomov, **nemudoma poiščite zdravniško pomoč**. Včasih lahko methemoglobinemija povzroči resnejše simptome, kot so neenakomeren srčni utrip, epileptični napadi, koma in celo smrt (glejte tudi 4. poglavje tega navodila za uporabo).

- Hondroliza

Pri bolnikih, ki so prejeli intraartikularno infuzijo lokalnih anestetikov, so opazili hondrolizo (razgradnjo hrustanca v kostnih sklepih). Liposomsko zdravilo Exparel se ne sme uporabljati za intraartikularno infuzijo.

## Otroci in mladostniki

Liposomsko zdravilo EXPAREL se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 6 let, za zmanjšanje bolečin pri majhnih do srednje velikih ranah po operaciji. Uporaba zdravila pri tej starostni skupini ni preučena.



Liposomsko zdravilo EXPAREL se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, za zmanjšanje bolečine v določenem delu telesa po operaciji (npr. po operaciji kolena ali ramenskega sklepa). Uporaba zdravila pri tej starostni skupini ni preučena.

### **Druga zdravila in liposomsko zdravilo EXPAREL**

Obvestite zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo.

Jemanje nekaterih zdravil skupaj je lahko škodljivo. Posebej pomembno je, da obvestite zdravnika, če jemljete kaj od naslednjega:

- nitrati/nitriti – nitroglicerol, nitroprusid, dušikov oksid, didušikov oksid;
- lokalni anestetiki – benzokain, lidokain, bupivakain, mepivakain, tetrakain, prilokain, prokain, artikain, ropivakain;
- antiaritmiki – zdravila za zdravljenje neenakomernega srčnega utripa (aritmije), kot sta lidokain in meksiletin;
- zdravila proti raku – ciklofosfamid, flutamid, razburikaza, izofamid, hidroksiurea;
- antibiotiki – dapson, sulfonamidi, nitrofurantoin, paraaminosalicilna kislina;
- antimalariki – klorokin, primakin, kinin;
- antikonvulzivi – fenitoin, natrijev valproat, fenobarbital;
- druga zdravila – acetaminofen (paracetamol), metoklopramid (za želodčne težave in proti slabosti), sulfasalazin (za vnetna stanja), jodirani povidon (topični antiseptik).

Če ste negotovi glede katerega koli od teh zdravil, se posvetujte z zdravnikom.

### **Nosečnost in dojenje**

Liposomsko zdravilo EXPAREL **NI** priporočljivo za nosečnice in ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden prejmete to zdravilo.

Liposomsko zdravilo EXPAREL v zelo majhnih količinah prehaja v materino mleko in bi lahko povzročilo resne neželene učinke pri dojenčku. Pred dojenjem se posvetujte z zdravnikom. Presodil bo, ali je bolje, da otroka prenehate dojiti ali da tega zdravila ne prejmete.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Liposomsko zdravilo EXPAREL lahko do 5 dni po prejemu odmerka vpliva na vašo zmožnost čutenja ali normalnega gibanja. Če imate katerega od teh neželenih učinkov, ne smete voziti ali uporabljati orodij ali strojev.

### **Liposomsko zdravilo EXPAREL vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje 21 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na 10 ml vialo in 42 mg na 20 ml vialo. To je enako 1,1 oz. 2,1 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

## **3. Kako vam bodo dali liposomsko zdravilo EXPAREL**

Liposomsko zdravilo EXPAREL vam bo med operacijo dal zdravnik.

Priporočeni odmerek, ki ga boste prejeli, bo določil zdravnik. Odmerek bo odvisen od vrste lajšanja bolečine, ki jo potrebujete, in dela telesa, v katerega vam bodo zdravilo injicirali. Odvisen bo tudi od velikosti mesta kirurškega posega in vašega telesnega stanja.

Liposomsko zdravilo EXPAREL vam bodo dali v obliki injekcije. Zdravnik vam bo liposomsko zdravilo EXPAREL injiciral na eno od naslednjih mest:

- na mesto kirurškega posega,
- v bližino živcev, ki oskrbujejo del telesa, kjer je bil opravljen kirurški poseg.

#### **Če ste prejeli večji odmerek liposomskega zdravila EXPAREL, kot bi smeli**

Liposomsko zdravilo EXPAREL je namenjeno za uporabo s strani usposobljenih zdravnikov, ki bodo preverjali vaš krvni tlak, srčni utrip, frekvenco dihanja in stanje zavesti ter spremljali morebitne znake, ki kažejo, da ste z liposomskim zdravilom EXPAREL prejeli preveč bupivakaina.

Če po prejemu liposomskega zdravila EXPAREL opazite katerega koli od spodaj naštetih neželenih učinkov, **nemudoma poiščite zdravniško pomoč** (glejte tudi 4. poglavje tega navodila za uporabo). To so znaki, da ste prejeli preveliko količino bupivakaina:

- epileptični napadi (konvulzije),
- izguba zavesti,
- nemirnost ali tesnoba,
- otežen govor,
- občutek omotice ali vrtoglavice,
- siljenje na bruhanje ali bruhanje,
- otrplost in mravljinčenje ust in ustnic,
- spremembe vida, sluha ali okusa,
- tresenje ali trzanje,
- dremavost, zmedenost ali pomanjkanje pozornosti,
- zvišanje ali znižanje krvnega tlaka,
- pospešitev ali upočasnitev srčnega utripa.

#### **Če ste izpustili odmerek liposomskega zdravila EXPAREL**

Ni verjetno, da boste izpustili odmerek. Liposomsko zdravilo EXPAREL vam bo dal zdravnik samo enkrat (med operacijo).

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Takoj poiščite zdravniško pomoč**, če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov, o katerih so poročali pri uporabi drugih lokalnih anestetikov (glejte poglavje 2):

- nenormalen/neenakomeren srčni utrip, nizek krvni tlak, omedlevica, omotica ali vrtoglavica, utrujenost, zasoplost, bolečine v prsnem košu, zastoj srca (simptomi reakcije srca in ožilja);
- nemirnost, tesnoba, otežen govor, vrtoglavica, siljenje na bruhanje (navzea) ali bruhanje, otrplost in mravljinčenje ust in ustnic, kovinski okus, tinitus (tj. zvonjenje v ušesih), omotica, zamegljen vid, tresenje ali trzanje, depresija, dremavost, krči (simptomi reakcije osrednjega živčevja);
- koprivnica ali kožni izpuščaji, oteklina okoli oči, obraza, ustnic, ust ali grla, zasoplost ali oteženo dihanje, hiter srčni utrip, siljenje na bruhanje, bruhanje, omotica ali omedlevica ali povišana telesna temperatura (simptomi alergijske reakcije);

- bleda ali sivkasta/modrikasta koža, zasoplost, vrtoglavica ali omedlevica, zmedenost, palpitacije, bolečine v prsnem košu, neenakomeren srčni utrip, epileptični napadi ali koma (simptomi methemoglobinemije).

#### **Drugi neželeni učinki lahko vključujejo:**

**Pogosti** (pojavi se lahko pri manj kot 1 od 10 bolnikov):

- popačeno okušanje;
- zaprtost;
- siljenje na bruhanje ali bruhanje;
- izguba občutka v ustih.

**Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- občutek vročine;
- podplutbe ali padci;
- nenormalni izvidi krvnih preiskav;
- bolečine v sklepih;
- zmanjšana gibljivost ali nehoteni/nenadzorovani telesni gibi;
- poškodbe, bolečine, krči, trzanje ali šibkost mišic;
- pekoč občutek;
- glavobol;
- izguba čutnega zaznavanja;
- srbeča ali razdražena koža.

**Redki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 ljudi):

- neprijeten občutek v trebuhu, napenjanje ali prebavne motnje;
- driska;
- suha usta, oteženo požiranje ali boleče požiranje;
- srbenje v ustih;
- čezmerna količina slin v ustih;
- mrazenje;
- bolečine (v trebuhu, na mestu rane, v mišicah, dimljah, dlaneh ali stopalih);
- otekanje gležnjev, stopal, nog ali sklepov;
- togost v sklepih;
- nenormalen EKG;
- izločanje sveže krvi iz zadnjika, običajno med odvajanjem blata;
- utrujenost;
- delna paraliza;
- oteženo dihanje;
- pordelost kože na mestu rane ali okoli njega;
- zapleti (npr. pordelost, oteklina, bolečina) na mestu rane;
- čezmerno znojenje;
- sprememba barve nohtov.

**Neznana** (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- nezmožnost uriniranja (tj. popolnega ali delnega praznjenja mehurja);
- neučinkovitost liposomskega zdravila Exparel.

Nekateri od omenjenih neželenih učinkov se lahko pojavljajo pogosteje pri otrocih in mladostnikih, starih 6 let ali več.

## **Dodatni neželeni učinki, ki so jih opazili pri otrocih in mladostnikih, starih 6 let ali več**

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- anemija

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- ščemeč občutek (mravljinčenje);
- poslabšanje sluha;
- hitro dihanje;
- počasno zbujanje iz anestezije.

## **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje liposomskega zdravila EXPAREL**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki viala poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.

Liposomsko zdravilo EXPAREL se do 30 dni lahko shranjuje tudi pri sobni temperaturi (do 25 °C) v zapečatenih, neodprtih vialah. Viala se ne smejo ponovno shraniti v hladilnik.

### Po prvem odprtju

Dokazano je, da je liposomsko zdravilo EXPAREL, potem ko se vzame iz vial in prenese v polipropilenske brizge, kemijsko in fizikalno stabilno 48 ur, če je shranjeno v hladilniku (od 2 °C do 8 °C), ali 6 ur, če je shranjeno pri sobni temperaturi (pod 25 °C). Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo, ki ne sme trajati dlje kot 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bilo odprtje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

### Po razredčitvi

Za liposomsko zdravilo EXPAREL, kadar se zmeša z drugimi formulacijami bupivakaina, je med uporabo dokazana 24-urna kemijska in fizikalna stabilnost pri sobni temperaturi (do 25 °C). Po mešanju z 0,9-odstotnim natrijevim kloridom (9 mg/ml) ali raztopino Ringerjevega laktata ostane raztopina kemijsko in fizikalno stabilna 4 ure, če je shranjena v hladilniku (pri temperaturi od 2 °C do 8 °C) ali pri sobni temperaturi (do 25 °C). Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če se z metodo redčenja prepreči nevarnost mikrobiološke kontaminacije. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje liposomsko zdravilo EXPAREL**

Učinkovina je bupivakain. En ml vsebuje 13,3 mg bupivakaina v liposomski disperziji za injiciranje s podaljšanim sproščanjem.

Ena viala z 10 ml disperzije za injiciranje s podaljšanim sproščanjem vsebuje 133 mg bupivakaina kot proste baze.

Ena viala z 20 ml disperzije za injiciranje s podaljšanim sproščanjem vsebuje 266 mg bupivakaina kot proste baze.

Druge sestavine zdravila so dierukoilfosfatidilholin (DEPC), dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), holesterol za parenteralno uporabo, trikaprilin, natrijev klorid, fosforna kislina in voda za injekcije.

### **Izgled liposomskega zdravila EXPAREL in vsebina pakiranja**

Liposomsko zdravilo EXPAREL je bela do skoraj bela disperzija za injiciranje s podaljšanim sproščanjem.

Na voljo je v 10 ml ali 20 ml steklenih vialah za enkratno uporabo s sivim zamaškom iz butilne gume, prevlečenim z etilentetrafluoroetilenom, in aluminijastim/polipropilenskim snemljivim pokrovčkom.

Pakiranje vsebuje 4 ali 10 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Proizvajalec**

Millmount Healthcare Limited  
Block 7, City North Business Campus  
Stamullen, Co Meath  
K32 YD60  
Irska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

### **Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<https://www.ema.europa.eu>.

-----

### **Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:**

Pomembno: pred uporabo preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

Vsaka viala liposomskega zdravila EXPAREL je samo za enkratno uporabo.

Neodprte vialne liposomskega zdravila EXPAREL je treba shranjevati v hladilniku med 2 °C in 8 °C. Liposomsko zdravilo EXPAREL se ne sme zamrzniti.

Zapečatenne, neodprte vialne liposomskega zdravila EXPAREL se smejo shranjevati tudi pri sobni temperaturi (do 25 °C) do 30 dni. Vialne se ne smejo ponovno shraniti v hladilnik.

#### Po prvem odprtju

Dokazano je, da je liposomsko zdravilo EXPAREL, potem ko se vzame iz vial in prenese v polipropilenske brizge, kemijsko in fizikalno stabilno 48 ur, če je shranjeno v hladilniku (od 2 °C do 8 °C), ali 6 ur, če je shranjeno pri sobni temperaturi (do 25 °C). Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo, ki ne sme trajati dlje kot 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če sta bila odprtje/razredčitev opravljena v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

#### Po razredčitvi

Za liposomsko zdravilo EXPAREL, kadar se zmeša z drugimi formulacijami bupivakaina, je med uporabo dokazana 24-urna kemijska in fizikalna stabilnost pri sobni temperaturi (do 25 °C). Po mešanju z 0,9-odstotnim natrijevim kloridom (9 mg/ml) ali raztopino Ringerjevega laktata ostane raztopina kemijsko in fizikalno stabilna 4 ure, če je shranjena v hladilniku (pri temperaturi od 2 °C do 8 °C) ali pri sobni temperaturi (do 25 °C). Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če se z metodo redčenja prepreči nevarnost mikrobiološke kontaminacije. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo.

Vialne liposomskega zdravila EXPAREL je treba pred uporabo vizualno pregledati. Vialne nežno obrnite na glavo, da delce ponovno suspendirate, tik preden disperzijo vzamete iz vialne. Morda jih boste morali obrniti večkrat, če se je vsebina usedla na dno vialne.

Liposomsko zdravilo EXPAREL je namenjeno samo za dajanje posameznega odmerka. Največji odmerek ne sme preseči 266 mg (20 ml). Priporočeni odmerek za lokalno infiltracijo temelji na velikosti mesta kirurškega posega, volumnu, potrebnem za pokritje območja, in dejavnikih pri posameznih bolnikih, ki lahko vplivajo na varnost amidnega lokalnega anestetika (glejte poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila).

Liposomsko zdravilo EXPAREL se lahko daje kot disperzija, ki je že pripravljena za uporabo, ali pa razredčeno na koncentracijo do 0,89 mg/ml (tj. razredčitev 1 : 14 po volumnu) z 0,9-odstotnim natrijevim kloridom (9 mg/ml) ali raztopino Ringerjevega laktata. Liposomsko zdravilo EXPAREL se ne sme mešati z nobenimi drugimi zdravili niti razredčiti z vodo ali drugimi hipotoničnimi raztopinami, ker lahko pride do motenj liposomskih delcev.

Liposomsko zdravilo EXPAREL je liposomski pripravek, zato se ne sme izmenjavati z drugimi formulacijami bupivakaina. Bupivakainijev hidroklorid (formulacije s takojšnjim sproščanjem) in liposomsko zdravilo EXPAREL se lahko dajeta sočasno v isti brizgi, če razmerje odmerka raztopine bupivakaina in liposomskega zdravila EXPAREL v miligramih ne presega 1 : 2. Skupna količina sočasno uporabljenih bupivakaina HCl in liposomskega zdravila EXPAREL pri odraslih ne sme presegati 400 mg ekvivalentov bupivakaina HCl. Količina bupivakaina v liposomskem zdravilu EXPAREL je izražena kot prosta baza bupivakaina, zato je treba pri izračunu celotnega odmerka bupivakaina za sočasno uporabo pretvoriti količino bupivakaina iz liposomskega zdravila EXPAREL v ekvivalent bupivakaina HCl tako, da se odmerek liposomskega zdravila EXPAREL pomnoži s faktorjem 1,128.

Pri sočasni uporabi liposomskega zdravila EXPAREL in bupivakaina HCl je potrebna previdnost, zlasti pri dajanju na zelo ožiljene predele telesa, kjer se pričakuje večja sistemska absorpcija (glejte poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila).

Dajanje liposomskega zdravila EXPAREL lahko sledi dajanju lidokaina z najmanj 20-minutnim zamikom.

Kadar se nanese topični antiseptik, kot je jodirani povidon, je treba pred dajanjem liposomskega zdravila EXPAREL na isto mesto aplikacije počakati, da se mesto posuši. Liposomsko zdravilo EXPAREL ne sme priti v stik z antiseptiki, kot je jodirani povidon v raztopini.

Liposomsko zdravilo EXPAREL je treba injicirati počasi (običajno 1–2 ml na injekcijo) z iglo velikosti 25 ali večjo. Mesto kirurškega posega je treba med dajanjem zdravila pogosto aspirirati, če je to klinično primerno, za preverjanje prisotnosti krvi in zmanjšanje tveganja za nenamerno intravaskularno injiciranje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.