

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml dispersie voor injectie met verlengde afgifte
EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml dispersie voor injectie met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 13,3 mg bupivacaïne in een multivesiculaire liposomale dispersie.

Elke injectieflacon van 10 ml dispersie voor injectie met verlengde afgifte bevat 133 mg bupivacaïne.

Elke injectieflacon van 20 ml dispersie voor injectie met verlengde afgifte bevat 266 mg bupivacaïne.

Hulpstof(fen) met bekend effect

- Elke injectieflacon van 10 ml bevat 21 mg natrium.
- Elke injectieflacon van 20 ml bevat 42 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispersie voor injectie met verlengde afgifte.

Witte tot gebroken witte, waterige liposomale dispersie.

De dispersie voor injectie met verlengde afgifte heeft een pH tussen 5,8 en 7,8 en is isotoon (260-330 mOsm/kg).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

EXPAREL liposomal is geïndiceerd (zie rubriek 5.1):

- bij volwassenen als blokkade van de plexus brachialis of als femorale zenuwblokkade voor de behandeling van postoperatieve pijn.
- bij volwassenen en kinderen van 6 jaar of ouder als veldblokkade voor de behandeling van somatische postoperatieve pijn als gevolg van kleine tot middelgrote operatiewonden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

EXPAREL liposomal moet worden toegediend in een omgeving waarin getraind personeel en geschikte reanimatieapparatuur beschikbaar zijn om patiënten die tekenen vertonen van neurologische of cardiale toxiciteit onmiddellijk te behandelen.

Dosering

De aanbevolen dosis EXPAREL liposomal bij volwassenen en kinderen van 6 jaar of ouder is gebaseerd op de volgende factoren:

- de grootte van het operatiegebied;
- het volume dat nodig is om het gebied te dekken;
- factoren die specifiek zijn voor de patiënt.

Een maximale dosis van 266 mg (20 ml onverdund geneesmiddel) mag niet worden overschreden.

Veldblokkade (infiltratie rond kleine tot middelgrote operatiewonden)

- Bij patiënten die een bunionectomie ondergingen, werd in totaal 106 mg (8 ml) EXPAREL liposomal toegediend, waarvan 7 ml in de weefsels rond de osteotomie en 1 ml in het subcutane weefsel werd geïnjecteerd.
- Bij patiënten die een hemorroïdectomie ondergingen, werd in totaal 266 mg (20 ml) EXPAREL liposomal, verdund met 10 ml normale zoutoplossing om een totaal volume van 30 ml te verkrijgen, verdeeld in zes aliquots van 5 ml die geïnjecteerd werden door de anale sfincter als wijzerplaat te visualiseren en één aliquot langzaam te infiltreren in elk van de even getallen om een veldblokkade te verkrijgen.
- Bij pediatrie patiënten van 6 jaar en ouder dient EXPAREL liposomal te worden toegediend in een dosis van 4 mg/kg (maximum niet meer dan 266 mg). EXPAREL liposomal kan ofwel 'als zodanig' worden toegediend ofwel geëxpandeerd met normale (0,9%) zoutoplossing om het volume te verhogen tot een eindconcentratie van 0,89 mg/ml (d.w.z. een verdunning van 1:14 per volume). Het totale volume van de expansie is afhankelijk van de lengte van de incisie. Zie de voorbeelden in rubriek 6.6.

Perifere zenuwblokkade (plexus femoralis en brachialis)

- Bij patiënten die een totale knieartroplastiek (TKA) ondergingen, werd in totaal 266 mg (20 ml) EXPAREL liposomal toegediend als een femorale zenuwblokkade.
- Bij patiënten die een totale schouderartroplastiek of rotatorcuffherstel ondergingen, werd in totaal 133 mg (10 ml) EXPAREL liposomal, verdund met 10 ml normale zoutoplossing om een totaal volume van 20 ml te verkrijgen, toegediend als een zenuwblokkade van de plexus brachialis.

Gelijktijdige toediening met andere lokale anesthetica

De toxische effecten van lokale anesthetica zijn additief en gelijktijdige toediening ervan moet, rekening houdend met de dosis van het lokaal anestheticum en het verlengde farmacokinetische profiel van EXPAREL liposomal, met voorzichtigheid plaatsvinden en gepaard gaan met controle op neurologische en cardiovasculaire effecten die verband houden met door lokale anesthetica veroorzaakte systemische toxiciteit. Zie rubriek 4.5.

EXPAREL liposomal is een liposomaal preparaat en mag niet onderling verwisselbaar worden gebruikt met andere formuleringen van bupivacaïne. Bupivacaïnehydrochloride (formuleringen met onmiddellijke afgifte) en EXPAREL liposomal kunnen gelijktijdig worden toegediend in dezelfde spuit, zolang de verhouding van de dosis bupivacaïneoplossing in milligram ten opzichte van EXPAREL liposomal niet groter is dan 1:2. Bij het bereiden van een mengsel voor volwassenen mag de totale hoeveelheid bupivacaïne die wordt gebruikt (EXPAREL liposomal + bupivacaïne HCl) niet meer zijn dan 400 mg equivalenten bupivacaïne HCl. Zie rubriek 4.4 voor meer informatie.

Speciale populaties

Oudere patiënten (65 jaar of ouder)

Voorzichtigheid is geboden bij het bepalen van de dosis EXPAREL liposomal voor oudere patiënten, aangezien van bupivacaïne bekend is dat het in aanzienlijke mate wordt uitgescheiden via de nieren, en het risico op toxische reacties op bupivacaïne kan groter zijn bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Er is geen dosisaanpassing nodig; een grotere gevoeligheid van bepaalde oudere patiënten kan echter niet worden uitgesloten (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Bij oudere patiënten kan het risico op vallen toenemen.

Nierfunctiestoornis

Van bupivacaïne of de metabolieten ervan is bekend dat ze in aanzienlijke mate worden uitgescheiden via de nieren, en het risico op toxische reacties kan groter zijn bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Bij het bepalen van de dosis EXPAREL liposomal moet rekening worden gehouden met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Bupivacaïne wordt door de lever gemetaboliseerd. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score 5 – 6) of een matig-ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score 7 – 9). Er zijn onvoldoende gegevens om het gebruik van EXPAREL liposomal aan te bevelen bij patiënten met een ernstige (Child-Pugh-score ≥ 10) leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

EXPAREL liposomal kan worden toegediend aan pediatrische patiënten van 6 jaar en ouder in een enkelvoudige dosis van 4 mg/kg (maximum niet meer dan 266 mg) voor gebruik als veldblokkade voor de behandeling van somatische postoperatieve pijn als gevolg van kleine tot middelgrote operatiewonden.

De veiligheid en werkzaamheid van EXPAREL liposomal voor toediening als veldblokkade bij kinderen in de leeftijd van 1 tot minder dan 6 jaar en als zenuwblokkade bij kinderen in de leeftijd van 1 tot minder dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

EXPAREL liposomal mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 1 jaar omdat pasgeborenen en zuigelingen minder goed in staat zijn om anesthetica te metaboliseren door een onvolgroeid leverstelsel.

Wijze van toediening

EXPAREL liposomal is uitsluitend voor toediening via infiltratie of perineuraal gebruik.

EXPAREL liposomal is uitsluitend bestemd voor toediening van een enkelvoudige dosis.

EXPAREL liposomal moet langzaam worden geïnjecteerd (doorgaans 1 tot 2 ml per injectie) met frequente aspiratie indien dit klinisch is aangewezen, om op de aanwezigheid van bloed te controleren en het risico op onopzettelijke intravasculaire injectie zoveel mogelijk te beperken.

EXPAREL liposomal moet worden toegediend met behulp van een naald met een diameter van 25 gauge of meer om de structurele integriteit van de liposomale bupivacaïnepartikels te behouden.

Voor instructies over de bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor lokale anesthetica van het amide-type.
- Obstetrische paracervicale blokkade-anesthesie wegens het risico op foetale bradycardie of overlijden.
- Intravasculaire toediening.
- Intra-articulaire toediening (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De werkzaamheid en veiligheid zijn niet vastgesteld bij grote abdominale, vasculaire en thoracale chirurgische ingrepen.

Door lokale anesthetica veroorzaakte systemische toxiciteit (LAST)

Aangezien de toediening van bupivacaïne in verband is gebracht met een mogelijk risico op ernstige, levensbedreigende bijwerkingen, moeten bupivacaïne-bevattende producten worden toegediend in een omgeving waar getraind personeel en apparatuur beschikbaar zijn om patiënten met tekenen van neurologische of cardiale toxiciteit onmiddellijk te behandelen.

Na een injectie met bupivacaïne moet er een nauwlettende en voortdurende controle plaatsvinden van de cardiovasculaire en respiratoire (adequaatheid van de ventilatie) vitale functies en de bewustzijnstoestand van de patiënt. Mogelijke vroege waarschuwingssignalen van toxiciteit van het centrale zenuwstelsel zijn rusteloosheid, angst, onsamenvangende spraak, een licht gevoel in het hoofd, een doof gevoel en tintelen van mond en lippen, een metaalsmaak, tinnitus, duizeligheid, wazig zien, tremoren, trekkingen, depressie en sufheid.

Toxische concentraties van lokale anesthetica in het bloed onderdrukken de geleiding en prikkelbaarheid van het hart, wat kan leiden tot atrioventriculair blok, ventriculaire aritmie en hartstilstand met een mogelijk fatale afloop. Toxische concentraties van lokale anesthetica in het bloed onderdrukken bovendien de myocardiale contractiliteit en veroorzaken perifere vasodilatatie, met een verlaagd hartminuutvolume en een verlaagde arteriële bloeddruk als gevolg.

Acute noodsituaties als gevolg van neurologische of cardiovasculaire toxiciteit veroorzaakt door lokale anesthetica zijn meestal gerelateerd aan hoge plasmaconcentraties tijdens therapeutisch gebruik van lokale anesthetica of onopzettelijke intravasculaire injectie van een lokale anesthesische oplossing (zie rubriek 4.3 en 4.9).

Het injecteren van meerdere doses bupivacaïne en andere amide-bevattende producten kan een significante verhoging van de plasmaconcentraties veroorzaken bij elke herhaalde dosis als gevolg van een trage accumulatie van de werkzame stof of de metabolieten ervan of een trage metabole afbraak. De tolerantie van verhoogde bloedconcentraties varieert naargelang de toestand van de patiënt.

In de postmarketingsetting zijn mogelijke gevallen van LAST waargenomen. Hoewel de meeste gevallen met een geregistreerd tijdstip van ontstaan werden waargenomen binnen minder dan 1 uur na toediening van EXPAREL liposomal, werd een klein aantal gevallen gemeld die later dan 24 uur na toediening ontstonden. Voor EXPAREL liposomal is er geen correlatie vastgesteld tussen gevallen van mogelijke LAST en de chirurgische ingreep of de toedieningsweg. Herhaalde toediening van EXPAREL liposomal, overdosering of gelijktijdig gebruik met andere lokale anesthetica kunnen het risico op LAST echter verhogen (zie rubriek 4.5).

Neurologische effecten

Reacties van het centrale zenuwstelsel worden gekenmerkt door prikkeling en/of onderdrukking. Rusteloosheid, angst, duizeligheid, tinnitus, wazig zien en tremoren kunnen voorkomen en overgaan in convulsies. De prikkeling kan echter van voorbijgaande aard of afwezig zijn, waarbij onderdrukking de eerste bijwerking is die zich manifesteert. Dit kan snel worden gevolgd door sufheid die overgaat in bewusteloosheid en ademhalingsstilstand. Andere mogelijke effecten op het centrale zenuwstelsel zijn nausea, braken, koude rillingen en samentrekking van de pupillen. De incidentie van convulsies veroorzaakt door het gebruik van lokale anesthetica varieert naargelang de verrichting die wordt toegepast en de totale dosis die wordt toegediend.

Mogelijke neurologische effecten na een veldblokkade zijn persisterende anesthesie, paresthesie, zwakte en paralyse, mogelijk gevolgd door een traag, onvolledig of uitblijvend herstel.

Verminderde cardiovasculaire functie

Bupivacaïne moet ook met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een verminderde cardiovasculaire functie omdat zij mogelijk minder goed in staat zijn om de functionele veranderingen

te compenseren waarmee een verlenging van de atrioventriculaire geleiding veroorzaakt door deze geneesmiddelen gepaard gaat.

Leverfunctiestoornis

Bupivacaïne wordt gemetaboliseerd door de lever en moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een leverziekte. Patiënten met een ernstige leverziekte lopen een groter risico op het ontstaan van toxische plasmaconcentraties omdat zij niet in staat zijn om lokale anesthetica op normale wijze te metaboliseren. Bij patiënten met een matig-ernstige tot ernstige leverziekte moet een verhoogde controle op door lokale anesthetica veroorzaakte systemische toxiciteit worden overwogen (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Nierfunctiestoornis

Slechts 6% van bupivacaïne wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. Het is bekend dat de metabolieten van bupivacaïne uitgebreid worden uitgescheiden door de nieren. De uitscheiding in de urine wordt beïnvloed door de renale perfusie en factoren die van invloed zijn op de zuurgraad van de urine. De renale eliminatie van lokale anesthetica kan worden versneld door aanzuring van de urine. Diverse farmacokinetische parameters van lokale anesthetica kunnen significant worden gewijzigd door de aanwezigheid van een nierziekte, factoren die de zuurgraad van de urine beïnvloeden en de doorbloeding van de nieren. Het risico op toxische reacties als gevolg van dit geneesmiddel kan daarom groter zijn bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Allergische reacties

Allergie-achtige reacties kunnen in zeldzame gevallen optreden als gevolg van overgevoeligheid voor het lokaal anestheticum of voor andere bestanddelen in de formulering. Deze reacties worden gekenmerkt door tekenen zoals urticaria, pruritus, erytheem, angioneurotisch oedeem (waaronder larynxoedeem), tachycardie, niezen, nausea, braken, duizeligheid, syncope, overmatig zweten, verhoogde temperatuur en mogelijk anafylactoïde-achtige symptomen (waaronder ernstige hypotensie). Er is melding gemaakt van kruisgevoeligheid voor geneesmiddelen die tot de groep van lokale anesthetica van het amide-type behoren. Allergische symptomen moeten symptomatisch worden behandeld.

Chondrolyse

Het gebruik van lokale anesthetica voor intra-articulaire infusie, waaronder EXPAREL liposomal, na arthroscopische en andere chirurgische ingrepen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Er zijn postmarketingmeldingen ontvangen van chondrolyse bij patiënten die een dergelijke infusie hebben toegediend gekregen.

Methemoglobinemie

Er zijn gevallen van methemoglobinemie gemeld bij gebruik van lokale anesthetica. Hoewel iedere patiënt risico loopt op methemoglobinemie, zijn zuigelingen jonger dan 6 maanden en patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie, congenitale of idiopathische methemoglobinemie, een gecompromitteerde hart- of longfunctie of gelijktijdige blootstelling aan oxiderende stoffen of de metabolieten ervan (zie rubriek 4.5) gevoeliger voor het ontstaan van klinische manifestaties van deze aandoening. Als bij deze patiënten lokale anesthetica moeten worden gebruikt, wordt aanbevolen een zorgvuldige controle op symptomen en tekenen van methemoglobinemie uit te voeren.

Tekenen en symptomen van methemoglobinemie kunnen onmiddellijk of enkele uren na de blootstelling optreden en worden gekenmerkt door een cyanotische huidverkleuring en een abnormale kleur van het bloed. De methemoglobineconcentratie kan blijven stijgen; daarom is onmiddellijke behandeling noodzakelijk om ernstigere bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel en cardiovasculaire bijwerkingen, waaronder insulten, coma, aritmie en overlijden, af te wenden. De toediening van bupivacaïne moet worden stopgezet alsook de toediening van andere oxiderende geneesmiddelen.

Afhankelijk van de ernst van de symptomen kunnen patiënten reageren op een ondersteunende behandeling (bijv. zuurstoftherapie, hydratatie). Ernstiger symptomen kunnen een behandeling met methyleenblauw, een wisseltransfusie of hyperbare zuurstof vereisen.

Waarschuwingen en voorzorgen specifiek voor EXPAREL liposomal

De verschillende formuleringen van bupivacaïne zijn niet bio-equivalent, ook niet wanneer de dosering in milligram hetzelfde is. Daarom is het niet mogelijk om de dosering van andere formuleringen van bupivacaïne om te rekenen naar EXPAREL liposomal en vice versa. Er mag geen vervanging door andere bupivacaïne-bevattende producten plaatsvinden.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van EXPAREL liposomal en bupivacaïne HCl, vooral bij toediening in gebieden met een hoge vasculariteit waar een hogere systemische absorptie te verwachten is. Vermenging van EXPAREL met andere lokale anesthetica is niet onderzocht bij kinderen en wordt niet aanbevolen.

Het gebruik van EXPAREL liposomal gevolgd door andere bupivacaïneformuleringen is niet onderzocht in klinische onderzoeken. Op basis van de klinische situatie kan echter bupivacaïnehydrochloride worden toegediend, rekening houdend met de relevante farmacokinetische profielen en patiëntgebonden overwegingen. Zoals voor alle lokale anesthetica geldt, moet de arts het risico op door lokale anesthetica veroorzaakte systemische toxiciteit beoordelen op basis van de totale dosis ten opzichte van het tijdstip van toediening.

EXPAREL liposomal is niet geëvalueerd voor de volgende gebruiksvormen en wordt daarom niet aanbevolen voor deze typen analgesie of toedieningswegen:

- epiduraal
- intrathecaal

EXPAREL liposomal wordt niet aanbevolen voor gebruik als een femorale zenuwblokkade als vroege mobilisatie en ambulantisering deel uitmaken van het herstelplan van de patiënt (zie rubriek 4.7). Het gebruik van EXPAREL liposomal kan gepaard gaan met verlies van sensorische en/of motorische functies. Dit is echter van tijdelijke aard en de mate van verlies en de duur ervan variëren naargelang de plaats van injectie en de toegediende dosis. Zoals vastgesteld tijdens klinisch onderzoek kan tijdelijk verlies van sensorische en/of motorische functies tot 5 dagen duren.

Hulpstoffen met bekend effect

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 21 mg natrium per injectieflacon van 10 ml en 42 mg natrium per injectieflacon van 20 ml, overeenkomend met respectievelijk 1,1% en 2,1% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gebruik van EXPAREL liposomal met andere lokale anesthetica

Bij toevoeging van lokale anesthetica toegediend binnen 96 uur na toediening van EXPAREL liposomal moet rekening worden gehouden met de totale blootstelling aan bupivacaïne.

EXPAREL liposomal moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die andere lokale anesthetica of werkzame bestanddelen toegediend krijgen die structureel verwant zijn met lokale anesthetica van het amide-type, bijv. bepaalde antiaritmica, zoals lidocaïne en mexiletine, aangezien de systemische toxische effecten additief zijn.

Andere bupivacaïneproducten

De invloed van gelijktijdige toediening met bupivacaïne HCl op de farmacokinetische en/of fysisch-chemische eigenschappen van EXPAREL liposomal is afhankelijk van de concentratie.

Bupivacaïne HCl kan zodoende gelijktijdig worden toegediend in dezelfde spuit zolang de verhouding van de dosis bupivacaïne HCl oplossing in milligram ten opzichte van EXPAREL liposomal niet groter is dan 1:2. De totale hoeveelheid bupivacaïne HCl en EXPAREL liposomal bij gelijktijdige toediening aan volwassenen mag niet meer zijn dan 400 mg equivalenten bupivacaïne HCl (zie rubriek 4.4 en 6.6).

Lokale anesthetica die geen bupivacaïne bevatten

EXPAREL liposomal mag alleen worden vermengd met bupivacaïne, aangezien is aangetoond dat vermenging met lidocaïne, ropivacaïne of mepivacaïne een onmiddellijke afgifte van bupivacaïne uit de multivesiculaire liposomen van het toedieningssysteem veroorzaakt. Wanneer EXPAREL liposomal met lidocaïne wordt vermengd, bindt lidocaïne aan de liposomen, waardoor de bupivacaïne onmiddellijk wordt verdrongen en afgegeven. Deze verdringing kan worden vermeden door ervoor te zorgen dat EXPAREL liposomal ten minste 20 minuten na de toediening van lidocaïne wordt toegediend. Er zijn geen gegevens die de toediening van andere lokale anesthetica voorafgaand aan de toediening van EXPAREL liposomal ondersteunen.

Oxiderende geneesmiddelen

Patiënten die lokale anesthetica krijgen toegediend, kunnen een verhoogd risico lopen op het ontstaan van methemoglobinemie wanneer zij tegelijkertijd worden blootgesteld aan de volgende oxiderende geneesmiddelen:

- Nitraten/nitrieten - nitroglycerine, nitroprusside, stikstofmonoxide, distikstofmonoxide
- Lokale anesthetica - benzocaïne, lidocaïne, bupivacaïne, mepivacaïne, tetracaïne, prilocaïne, procaine, articaïne, ropivacaïne
- Antineoplastische geneesmiddelen - cyclofosfamide, flutamide, rasburicase, isofamide, hydroxyureum
- Antibiotica - dapson, sulfonamiden, nitrofurantoïne, para-aminosalicylzuur
- Antimalariamiddelen - chloroquine, primaquine
- Anticonvulsiva - fenytoïne, natriumvalproaat, fenobarbital
- Andere geneesmiddelen - acetaminofen, metoclopramide, sulfaverbindingen (bijv. sulfasalazine), kinine

Andere geneesmiddelen

Bij toepassing van een lokaal antisepticum, zoals povidonjodium, moet men het gebied laten drogen voordat EXPAREL liposomal in het gebied wordt toegediend. EXPAREL liposomal mag niet in contact komen met antiseptica zoals povidonjodium in oplossing (zie ook rubriek 6.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van bupivacaïne bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). EXPAREL liposomal wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Bupivacaïne en de metaboliet ervan, pipecoloxylidide, zijn in lage concentraties aanwezig in de moedermelk. Er is geen informatie beschikbaar over de effecten van het geneesmiddel op met moedermelk gevoede zuigelingen of effecten van het geneesmiddel op de melkproductie. Gezien de kans op ernstige bijwerkingen bij met moedermelk gevoede zuigelingen moet er worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met EXPAREL liposomal moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van EXPAREL liposomal op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bupivacaïne kan grote invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten van tevoren worden geïnformeerd dat bupivacaïne liposomale dispersie een tijdelijk verlies van sensorische of motorische functies kan veroorzaken. Het mogelijke verlies van sensorische en/of motorische functies bij gebruik van EXPAREL liposomal is tijdelijk en de mate en duur ervan variëren naargelang de plaats van injectie, de toedieningsweg (bijv. veldblokkade of zenuwblokkade) en de toegediende dosis. Zoals vastgesteld tijdens klinisch onderzoek kan dit tot 5 dagen duren.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 5\%$) die in klinisch onderzoek in verband zijn gebracht met EXPAREL liposomal waren dysgeusie (6,0%) en hypo-esthesie oraal (6,5%).

De belangrijkste ernstige bijwerkingen die in verband zijn gebracht met EXPAREL liposomal waren systemische toxische reacties. Systemische toxische reacties treden doorgaans kort na de toediening van bupivacaïne op, maar kunnen in sommige gevallen vertraagd optreden. Ernstige toxiciteit van het centrale zenuwstelsel als gevolg van EXPAREL liposomal kan leiden tot convulsies ($< 0,001\%$ op basis van postmarketinggegevens). Ernstige cardiale toxiciteit als gevolg van EXPAREL liposomal kan leiden tot ernstige dysritmie (0,7% in klinische onderzoeken), ernstige hypotensie (0,7% in klinische onderzoeken) en/of hartstilstand ($< 0,001\%$ op basis van postmarketinggegevens).

Lijst van bijwerkingen bij volwassenen in tabelvorm

De bijwerkingen die in verband zijn gebracht met EXPAREL liposomal bij volwassenen op basis van klinische onderzoeken en postmarketingbewaking zijn weergegeven in tabel 1 hieronder volgens de systeem/orgaanclassificatie van MedDRA en per frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1 **Tabel met bijwerkingen bij volwassenen**

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Overgevoeligheid
Psychische stoornissen	Zelden	Verwarde toestand, angst
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Dysgeusie
	Soms	Motore disfunctie, gevoelsverlies, duizeligheid, somnolentie, hypo-esthesie, branderig gevoel, hoofdpijn
	Zelden	Syncope, monoplegie, presyncope, lethargie
	Niet bekend	Insult, verlamming
Oogaandoeningen	Zelden	Gezichtsvermogen afgenomen, gezichtsvermogen wazig
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zelden	Diplacusis
Hartaandoeningen	Soms	Bradycardie, tachycardie
	Zelden	Atriumfibrillatie, tachyritmie, sinustachycardie
	Niet bekend	Hartstilstand
Bloedvataandoeningen	Soms	Hypotensie
	Zelden	Hypertensie, overmatig blozen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden	Apneu, hypoxie, atelectase, dyspneu, orofaryngeale pijn
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Braken, constipatie, hypo-esthesie oraal, nausea
	Zelden	Bloederige feces, dysfagie, abdominale distensie, abdominaal ongemak, bovenbuikpijn, diarree, speekselhypersecretie, droge mond, dyspepsie, orale pruritus, paresthesie oraal
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Urticaria, pruritus gegeneraliseerd, pruritus, huidirritatie
	Zelden	Geneesmiddeleneruptie, hyperhidrose, erytheem, rash, nagelverkleuring
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Mobiliteit verminderd, spierzwakte, spierspasmen, spiertrekkingen, artralgie
	Zelden	Gewrichtszwelling, liespijn, gewrichtsstijfheid, skeletspierstelsel borstpijn, pijn in extremiteit
Nier- en urinewegaandoeningen	Niet bekend	Urineretentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms	Pyrexie
	Zelden	Perifere zwelling, niet-cardiale pijn op de borst, koude rillingen, het heet hebben, injectieplaatspijn, pijn
	Niet bekend	Geen werkzaamheid
Onderzoeken	Soms	Bloedcreatinine verhoogd, alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd
	Zelden	Elektrocardiogram ST-segment optrekking, leverenzym verhoogd, witte bloedceltelling verhoogd
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Soms	Kneuzing, oedeem na verrichting, val
	Zelden	Spierletsel, seroom, wondcomplicatie, erytheem op incisieplaats, procedurepijn
	Niet bekend	Lokaal anestheticum systemische toxiciteit (LAST)

Lijst van bijwerkingen bij pediatrische patiënten in tabelvorm

De bijwerkingen die in verband zijn gebracht met EXPAREL liposomal bij pediatrische patiënten op basis van klinische onderzoeken en postmarketingbewaking zijn weergegeven in tabel 2 hieronder volgens de systeem/orgaanclassificatie van MedDRA en per frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2 **Tabel met bijwerkingen bij kinderen**

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Overgevoeligheid
Psychische stoornissen	Vaak	Angst
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hypo-esthesie, paresthesie, branderig gevoel, duizeligheid, dysgeusie en syncope
	Niet bekend	Somnolentie
Oogaandoeningen	Vaak	Gezichtsvermogen afgenomen, gezichtsvermogen wazig
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Hypoacusis
Hartaandoeningen	Zeer vaak	Tachycardie
	Vaak	Bradycardie
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hypotensie
	Vaak	Hypertensie

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Dyspneu, tachypnoea
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Braken, constipatie, nausea
	Vaak	Buikpijn, diarree, hypo-esthesie oraal, dyspepsie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Pruritus
	Vaak	Rash
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	Spiertrekkingen
	Vaak	Skeletspierstelsel borstpijn, pijn in extremiteit, spierzwakte, spierspasmen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Borstkaspijn, pyrexie
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vaak	Vertraagd herstel na anesthesie, seroom, val
	Niet bekend	Lokaal anestheticum systemische toxiciteit (LAST)

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Klinische presentatie

Er zijn zeldzame meldingen ontvangen van overdoseringen van EXPAREL liposomal alleen of in combinatie met een ander lokaal anestheticum. Na hoge concentraties van lokale anesthetica in het bloed kunnen systemische toxische reacties optreden die voornamelijk betrekking hebben op het centrale zenuwstelsel en het cardiovasculaire stelsel. Ongeveer 30% van de meldingen van overdosering ging gepaard met bijwerkingen.

Mogelijke tekenen en symptomen van een overdosering zijn symptomen op het centrale zenuwstelsel (periorale paresthesie, duizeligheid, dysartrie, verwardheid, obtundatie mentaal, sensibele en visuele stoornissen en op den duur convulsies) en cardiovasculaire effecten (variërend van hypertensie en tachycardie tot myocardiale depressie, hypotensie, bradycardie en asystolie).

Behandeling van een overdosering van een lokaal anestheticum

Bij het eerste teken van een overdosering van een lokaal anestheticum moet zuurstof worden toegediend.

De eerste stap bij de behandeling van convulsies, evenals hypoventilatie of apneu, bestaat uit onmiddellijke aandacht voor het behouden van een doorgankelijke luchtweg en geassisteerde of gecontroleerde beademing met zuurstof en apparatuur waarmee onmiddellijk positieve drukbeademing kan worden toegediend via een masker. Onmiddellijk na het instellen van deze beademingsmaatregelen moet de adequaatheid van de circulatie worden beoordeeld. Hierbij moet rekening worden gehouden met het feit dat geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van convulsies de circulatie soms onderdrukken wanneer ze intraveneus worden toegediend. Als convulsies ondanks adequate ademhalingsondersteuning persisteren en als de status van de circulatie dit toelaat, kunnen kleine hoeveelheden van een ultrakort werkend barbituraat (zoals thiopental of thiamylal) of een benzodiazepine (zoals diazepam) intraveneus worden toegediend. Voor de ondersteunende behandeling van een circulatoire depressie kan toediening van intraveneus vocht noodzakelijk zijn en, zo nodig, een vasopressor afhankelijk van de klinische situatie (zoals efedrine om de myocardiale contractiekracht te versterken).

Wanneer convulsies en een cardiovasculaire depressie niet onmiddellijk behandeld worden, kunnen deze leiden tot hypoxie, acidose, bradycardie, dysritmieën en hartstilstand. In geval van hartstilstand moeten standaard cardiopulmonale reanimatiemaatregelen worden ingesteld.

Na initiële toediening van zuurstof via een masker kan endotracheale intubatie gebruikmakend van geneesmiddelen aangewezen zijn als het moeilijk is om een doorgankelijke luchtweg te behouden of als langdurige ademhalingsondersteuning (geassisteerd of gecontroleerd) is aangewezen.

In de postmarketingsetting is een lipidenemulsie gebruikt voor de behandeling van bepaalde gevallen van overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anesthetica, amiden, ATC-code: N01BB01

Werkingsmechanisme

Bupivacaïne is chemisch en farmacologisch verwant met lokale anesthetica van het amide-type. Het is een homologe verbinding van mepivacaïne en is chemisch verwant met lidocaïne.

Lokale anesthetica blokkeren het ontstaan en de geleiding van zenuwimpulsen, vermoedelijk door de drempel voor elektrische prikkeling in de zenuw te verhogen, door de verspreiding van de zenuwimpuls te vertragen en door de mate van stijging van de actiepotentiala te verlagen.

Farmacodynamische effecten

De systemische absorptie van lokale anesthetica veroorzaakt effecten op het cardiovasculaire stelsel en het centrale zenuwstelsel. Bij bloedconcentraties die bereikt worden met normale therapeutische doses en toedieningsweg zijn de veranderingen in hartgeleiding, prikkelbaarheid, refractoriteit, contractiliteit en perifere vasculaire resistentie minimaal. Toxische concentraties van lokale anesthetica in het bloed onderdrukken echter de geleiding en prikkelbaarheid van het hart, wat kan leiden tot atrioventriculair blok, ventriculaire aritmie en hartstilstand met een mogelijk fatale afloop. Toxische concentraties van lokale anesthetica in het bloed onderdrukken bovendien de myocardiale contractiliteit en veroorzaken perifere vasodilatatie, met een verlaagd hartminuutvolume en een verlaagde arteriële bloeddruk als gevolg.

De plasmaconcentraties van bupivacaïne die gepaard gaan met toxiciteit kunnen variëren. Hoewel er meldingen zijn ontvangen waarbij concentraties van 2.000 tot 4.000 ng/ml hebben geleid tot vroege subjectieve symptomen van toxiciteit op het centrale zenuwstelsel als gevolg van bupivacaïne, zijn er ook symptomen van toxiciteit gemeld bij concentraties van slechts 800 ng/ml.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinische onderzoeken ter bevestiging van de werkzaamheid

De werkzaamheid van EXPAREL liposomal is beoordeeld in vier dubbelblinde, gecontroleerde onderzoeken waarin 703 patiënten met matig-ernstige tot ernstige acute pijn (pijnintensiteit ≥ 4 op een schaal van 0 – 10) waren opgenomen. Acute pijn werd beoordeeld gedurende 24 uur na een bunionectomie, 48 uur na een totale schouderartroplastiek/rotatorcuffherstel en 72 uur na een hemorroïdectomie en een totale knieartroplastiek. Van de 703 patiënten kregen er 352 een behandeling met EXPAREL liposomal en 351 kregen placebo. Het geslacht van de patiënten kwam overeen met het type chirurgie (verhouding mannen/vrouwen: 329/374), de gemiddelde leeftijd was 53,4 jaar (tussen 18 - 88 jaar [23,2% (n = 163) ≥ 65 jaar en 6,3% (n = 44) ≥ 75 jaar (d.w.z. ouderen)]), de BMI bedroeg 27,9 kg/m² (tussen 18,7 – 43,9) en de patiënten waren voornamelijk blank (82,9%). Het primaire eindpunt voor alle hoofdonderzoeken was de oppervlakte onder de curve (AUC) van de score

voor pijnintensiteit. In alle onderzoeken was er een noodbehandeling voor pijn beschikbaar die was afgestemd op het type chirurgie en de klinische praktijk op het moment dat het onderzoek werd uitgevoerd.

Tabel 3 Samenvatting van de resultaten van de belangrijkste eindpunten voor pijn in de fase 3-onderzoeken

Onderzoek/type chirurgie	Dosis EXPAREL liposomal (n)/ controle (n)	Primair eindpunt	Behandelings-verschil (95%-BI)	P-waarde ^a
Samenvatting van de resultaten van de belangrijkste eindpunten voor pijn in de onderzoeken met lokale analgesie				
Veldblokkade/hemorroidectomie	266 mg (94)/placebo (93)	AUC NRS-R ₀₋₇₂	-61 (-90; -31)	< 0,0001
Veldblokkade/bunionectomie	106 mg (97)/placebo (96)	AUC NRS-R ₀₋₂₄	-22 (-35; -10)	0,0005
Samenvatting van de resultaten van de belangrijkste eindpunten voor pijn in de onderzoeken met regionale analgesie				
Femorale zenuwblokkade/TKA ^b	266 mg (92)/placebo (91)	AUC NRS-R ₀₋₇₂	-96,5 (-144; -49)	< 0,0001
Zenuwblokkade van de plexus brachialis/TSA/RCH	133 mg (69)/placebo (71)	AUC VAS ₀₋₄₈	-118 (-151; -84)	< 0,0001

^a: p-waarde voor non-inferioriteit; b: het TKA-onderzoek was een gecombineerd fase 2- (deel 1) en fase 3- (deel 2) onderzoek; alleen de resultaten van Fase 3 zijn hier weergegeven.

AUC: oppervlakte onder de curve; NRS-R: numerieke waarderingschaal in rust (*numeric rating scale at rest*); TKA: totale knieartroplastiek; VAS: visuele analoge schaal; TSA: totale schouderartroplastiek; RCH: rotatorcuffherstel; (n): aantal proefpersonen.

Tabel 4 Samenvatting van de resultaten van de belangrijkste eindpunten voor opioïdengebruik in de fase 3-onderzoeken

Type blokkade/type chirurgie	Dosis EXPAREL liposomal/ controle	Gebruik van opioïde noodmedicatie	Opioïdvrige proefpersonen
Samenvatting van de resultaten van de belangrijkste eindpunten voor opioïdengebruik in de onderzoeken met lokale analgesie			
Veldblokkade/hemorroidectomie	266 mg/placebo	Geometrisch KKG: 9,9 t.o.v. 18,2 MME (daling van 45% in de verhouding van het geometrisch kleinste-kwadratengemiddelde tot en met 72 uur; p = 0,0006)	Opioïdvrige tot en met 72 uur: (26/94) in de groep met EXPAREL liposomal t.o.v. (9/93) in de placebogroep (p = 0,0007)
Veldblokkade/bunionectomie	106 mg/placebo	KKG 3,8 t.o.v. 4,7 bij tabletten (daling van 19% in het gemiddelde aantal Percocet-tabletten (5 mg oxycodon/325 mg paracetamol) dat gebruikt werd tot en met 24 uur; p = 0,0077)	Opioïdvrige tot en met 24 uur: (7/97) in de groep met EXPAREL liposomal t.o.v. (1/96) in de placebogroep (p = 0,040)

Type blokkade/ type chirurgie	Dosis EXPAREL liposomal/ controle	Gebruik van opioïde noodmedicatie	Opioïdvrije proefpersonen
Samenvatting van de resultaten van de belangrijkste eindpunten voor opioïdengebruik in de onderzoeken met regionale analgesie			
Femorale zenuwblokkade ^a / TKA	266 mg/placebo	Geometrisch KKG: 93,2 t.o.v. 122,1 MME (daling van 26% in de verhouding van het geometrisch kleinste-kwadratengemiddelde tot en met 72 uur; p = 0,0016)	Geen enkele proefpersoon opioïdvrij na 72 uur in beide groepen
Zenuwblokkade van de plexus brachialis/ TSA/RCR	133 mg/placebo	KKG: 25,0 t.o.v. 109,7 MME (daling van 77% in de verhouding van het geometrisch kleinste-kwadratengemiddelde tot en met 48 uur; p < 0,0001)	Opioïdvrij na 48 uur: (9/69) in de groep met EXPAREL liposomal t.o.v. (1/71) in de placebogroep (p = 0,008)

^a: Het TKA-onderzoek was een gecombineerd fase 2- (deel 1) en fase 3- (deel 2) onderzoek.

TKA: totale knieartroplastiek; TSA: totale schouderartroplastiek; RCH: rotatorcuffherstel; MME = *Methods-of-Moments*;
KKG = kleinste-kwadratengemiddelde.

Van de 1645 patiënten in de klinische onderzoeken met EXPAREL liposomal als veldblokkade en perifere zenuwblokkade waren 469 patiënten 65 jaar of ouder en 122 patiënten 75 jaar of ouder.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met EXPAREL liposomal in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met postoperatieve analgesie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

De veiligheid en farmacokinetiek van EXPAREL voor gebruik als veldblokkade bij pediatrische patiënten van 6 jaar en ouder worden ondersteund door gegevens van onderzoek 319, een open-label fase 3-multicenteronderzoek ter beoordeling van EXPAREL toegediend via infiltratie bij pediatrische proefpersonen van 12 tot minder dan 17 jaar die een spinale chirurgische ingreep ondergaan (groep 1, n = 61) en bij pediatrische proefpersonen van 6 tot minder dan 12 jaar die een spinale of cardiale chirurgische ingreep ondergaan (groep 2, n = 34). In groep 1 werden de proefpersonen in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar behandeling met een enkelvoudige dosis EXPAREL van 4 mg/kg (maximum 266 mg) of een enkelvoudige dosis bupivacaïne HCl van 2 mg/kg (maximum 175 mg). In groep 2 kregen alle proefpersonen een enkelvoudige dosis EXPAREL van 4 mg/kg (maximum 266 mg). De primaire doelstelling van het onderzoek was het beoordelen van de farmacokinetiek van EXPAREL bij kinderen van 6 jaar en ouder.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

EXPAREL liposomal is bupivacaïne ingekapseld in het multivesiculaire liposomale toedieningssysteem. Na toediening wordt bupivacaïne langzaam afgegeven uit de liposomen gedurende langere tijd.

Absorptie

De toediening van EXPAREL liposomal resulteert in detecteerbare systemische plasmaconcentraties van bupivacaïne tot en met 96 uur na lokale infiltratie en tot en met 120 uur na zenuwblokkade. Bij perifere zenuwblokkades zijn over het algemeen systemische plasmaconcentraties van bupivacaïne gedurende langere tijd waargenomen in vergelijking met lokale infiltratie. Na toediening van EXPAREL liposomal is er geen correlatie tussen de systemische plasmaconcentraties van bupivacaïne en de lokale werkzaamheid. De mate van de systemische absorptie van bupivacaïne hangt af van de totale dosis die wordt toegediend, de toedieningsweg en de vasculariteit van de toedieningsplaats.

De beschrijvende statistiek van de farmacokinetische parameters van representatieve doses EXPAREL liposomal bij veldblokkade en perifere zenuwblokkade bij volwassenen zijn weergegeven in respectievelijk tabel 5 en tabel 6.

Tabel 5 Samenvatting van de farmacokinetische parameters voor bupivacaïne na toediening van enkelvoudige doses EXPAREL liposomal via een veldblokkade bij volwassenen

Parameters	Toediening in het operatiegebied	
	Bunionectomie 106 mg (8 ml)	Hemorroïdectomie 266 mg (20 ml)
	(N = 26)	(N = 25)
C _{max} (ng/ml)	166 (92,7)	867 (353)
T _{max} (uur)	2 (0,5-24)	0,5 (0,25-36)
AUC _(0-t) (uur•ng/ml)	5.864 (2038)	16.867 (7.868)
AUC _(oneindig) (uur•ng/ml)	7.105 (2283)	18.289 (7.569)
t _{1/2} (uur)	34 (17)	24 (39)

AUC_{0-t} = de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve vanaf tijdstip 0 tot het tijdstip van de laatste kwantificeerbare concentratie; AUC_{oneindig} = de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve vanaf tijdstip 0 geëxtrapoleerd naar oneindig;

C_{max} = maximale plasmaconcentratie; T_{max} = tijd tot het bereiken van de C_{max}; t_{1/2} = schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd.

Tabel 6 Samenvatting van de farmacokinetische parameters voor bupivacaïne na toediening van enkelvoudige doses EXPAREL liposomal via een perifere zenuwblokkade bij volwassenen

Parameters	Perifere zenuwblokkade (chirurgie)			
	Femorale zenuwblokkade (totale knieartroplastiek)		Zenuwblokkade van de plexus brachialis (totale schouderartroplastiek)	
	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} (uur)	72	72	48	49
AUC _(0-t) (uur•ng/ml)	11.878 (7.870)	22.099 (11.137)	11.426,28 (7.855)	28.669,07 (13.205)
AUC _(oneindig) (uur•ng/ml)	18.452 (12.092)	34.491 (5.297)	12.654,57 (8.031)	28.774,03 (13.275)
t _{1/2} (uur)	29,0 (24)	18,2 (6)	11 (4)	15 (6)

AUC_{0-t} = de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve vanaf tijdstip 0 tot het tijdstip van de laatste kwantificeerbare concentratie;

AUC_{oneindig} = de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve vanaf tijdstip 0 geëxtrapoleerd naar oneindig;

C_{max} = maximale plasmaconcentratie; T_{max} = tijd tot het bereiken van de C_{max}; t_{1/2} = schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd.

Distributie

Bij EXPAREL liposomal wordt bupivacaïne uit de liposomale matrix afgegeven door middel van een complex mechanisme bestaande uit een herschikking de barrière-lipidenmembranen gevolgd door de diffusie van het geneesmiddel gedurende een langere periode. Nadat bupivacaïne uit EXPAREL liposomal is afgegeven en systemisch is geabsorbeerd, verloopt de distributie van bupivacaïne naar verwachting op dezelfde manier als voor andere formuleringen van bupivacaïne HCl oplossing.

Bupivacaïne wordt in zekere mate gedistribueerd naar alle lichaamsweefsels, waarbij hoge concentraties worden waargenomen in sterk doorbloede organen zoals lever, longen, hart en hersenen. De snelheid en de mate van diffusie wordt bepaald door de mate van plasma-eiwitbinding, de mate van ionisatie en de mate van oplosbaarheid van de lipiden. Bupivacaïne heeft een sterk vermogen tot eiwitbinding (95%) en bindt voornamelijk aan α₁-zuur glycoproteïne en in hogere concentraties ook aan albumine. De plasma-eiwitbinding van bupivacaïne is afhankelijk van de concentratie. In de literatuur is na intraveneuze toediening van bupivacaïne een extractieratio van 0,37 via de lever gemeld. Bij *steady state* werd voor bupivacaïne een distributievolume van 73 l gemeld.

Metabolisme

Lokale anesthetica van het amide-type, zoals bupivacaïne, worden voornamelijk in de lever gemetaboliseerd via conjugatie met glucuronzuur. Bupivacaïne wordt in sterke mate gemetaboliseerd, wat blijkt uit de minimale hoeveelheid onveranderd geneesmiddel in de urine. Pipecolylxylidine (PPX) is de belangrijkste metaboliet van bupivacaïne; ongeveer 5% van bupivacaïne wordt omgezet in PPX. In onderzoek met levermicrosomen bleek het belangrijkste leverenzym bij de vorming van PPX CYP3A4 te zijn, hoewel CYP2C19 en CYP2D6 een kleine rol kunnen spelen. Hydroxylering van de aromatische ring is ook een belangrijke metaboliseroute die resulteert in minder belangrijke metabolieten. Er wordt aangenomen dat lipide bestanddelen van het liposoom een metaboliseroute ondergaan die vergelijkbaar is met die van natuurlijk voorkomende lipiden.

Eliminatie

Voor de meeste lokale anesthetica en de metabolieten ervan zijn de nieren de belangrijkste uitscheidingsorganen. Slechts 6% van bupivacaïne wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. Diverse farmacokinetische parameters van lokale anesthetica kunnen significant worden gewijzigd door de aanwezigheid van een nierziekte, factoren die de zuurgraad van de urine beïnvloeden en de doorbloeding van de nieren. Op basis van deze kennis is voorzichtigheid geboden wanneer artsen lokale anesthetica, met inbegrip van EXPAREL liposomal, toedienen bij patiënten met een nierziekte. Uit modellen van de populatiefarmacokinetiek gebaseerd op klinisch onderzoek met EXPAREL liposomal blijkt dat de schijnbare klaring varieert van 22,9 l/uur bij onderzoek naar wondinfiltratie tot 10,6 l/uur bij regionale analgesie, en door de flip-flop kinetiek weerspiegelt deze de absorptiesnelheid.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De farmacokinetische profielen van bupivacaïne na toediening van een enkelvoudige dosis EXPAREL als veldblokkade waren vergelijkbaar bij pediatrische en volwassen proefpersonen bij overeenkomende chirurgische ingrepen. De samenvatting van de farmacokinetische parameters van bupivacaïne wanneer EXPAREL wordt toegediend als veldblokkade voor spinale of cardiothoracale ingrepen bij pediatrische patiënten van 6 jaar of ouder wordt weergegeven in tabel 7.

Tabel 7 Samenvatting van de farmacokinetische parameters van bupivacaïne voor EXPAREL en bupivacaïne HCl

Onderzoeksnr.	Populatie	Onderzoeks- geneesmiddel (dosis)	Totale C _{max} (ng/ml)	Totale T _{max} (uur)	AUC _(0-t) (ng*uur/ml)	AUC _(0-oneindig) (ng*uur/ml)
			Gemiddelde (SD)	Mediaan (min, max)	Gemiddelde (SD)	Gemiddelde (SD)
Spinale ingrepen						
319	Groep 1: 12 tot < 17 jaar (N = 16)	EXPAREL 4 mg/kg	357 (121)	1,1 (0,3; 26,1)	9.043 (3.763)	14.246 (9.119)
	Groep 1: 12 tot < 17 jaar (N = 15)	Bupivacaïne 2 mg/kg	564 (321)	0,9 (0,3; 2,5)	5.233 (2.538)	5.709 (3.282)
	Groep 2: 6 tot < 12 jaar (N = 2)	EXPAREL 4 mg/kg	320 (165)	7,4 (2,4; 12,3)	10.250 (5.957)	11.570 (7.307)
Cardiothoracale ingrepen						
319	Groep 2: 6 tot < 12 jaar (N = 21)	EXPAREL 4 mg/kg	447 (243)	22,7 (0,2; 54,5)	16.776 (7.936)	26.164 (28.038)

Ouderen

In modellen van de populatiefarmacokinetiek op basis van klinisch onderzoek bij zenuwblokkade en wondinfiltratie werd een verlaging van 29% van de klaring waargenomen bij oudere patiënten. Dit werd niet klinisch relevant beschouwd.

Leverfunctiestoornis

Diverse farmacokinetische parameters van lokale anesthetica kunnen significant worden gewijzigd door de aanwezigheid van een leverziekte. Uit een onderzoek waarin EXPAREL liposomal werd toegediend aan patiënten met een lichte tot matig-ernstige leverziekte blijkt dat er geen dosisaanpassing nodig is bij deze patiënten. Op basis van wat bekend is over lokale anesthetica van het amide-type, zoals bupivacaïne, moeten artsen echter rekening houden met het feit dat patiënten met een leverziekte, vooral diegenen met een ernstige leverziekte, gevoeliger kunnen zijn voor de mogelijke toxiciteiten van lokale anesthetica van het amide-type.

Nierfunctiestoornis

Uit een analyse van de populatiefarmacokinetiek op basis van gegevens afkomstig van klinisch onderzoek met EXPAREL liposomal bij zenuwblokkade blijkt dat een lichte of matig-ernstige nierfunctiestoornis geen effect heeft. EXPAREL liposomal is niet onderzocht bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis.

Populatiefarmacokinetiek

Op basis van de analyse van de populatiefarmacokinetiek voor perifere zenuwblokkade hadden leeftijd, geslacht, lichaamsgewicht en ras geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van EXPAREL liposomal.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen langetermijnonderzoek uitgevoerd ter beoordeling van het carcinogene potentieel van bupivacaïne bij dieren. Het mutagene potentieel van bupivacaïne is niet vastgesteld.

Bupivacaïne passeert de placenta. Na subcutane toediening van klinisch relevante doses veroorzaakte bupivacaïne ontwikkelingstoxiciteit bij drachtige ratten en konijnen. Bij konijnen werd een toename van de embryo-foetale sterfte waargenomen en bij ratten een daling van de overleving van de nakomelingen. Het effect van bupivacaïne op de vruchtbaarheid is niet vastgesteld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Diërucoylfosfatidylcholine (DEPC)
Dipalmitoylfosfatidylglycerol (DPPG)
Cholesterol voor parenteraal gebruik
Tricapryline
Natriumchloride
Fosforzuur
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

EXPAREL liposomal mag niet worden verdund met water of andere hypotone stoffen, aangezien dit tot een verstoring van de liposomale partikels leidt.

Lokale antiseptica, zoals povidonjodium, vertoonden een sterke interactie met EXPAREL liposomal na vermenging van deze oplossingen. Dit komt door de oppervlakteactieve aard van antiseptica die met lipiden interageren. Als men lokale antiseptica echter op het huidoppervlak aanbrengt en laat drogen vóór de lokale toediening van EXPAREL liposomal worden er geen interacties verwacht in de normale klinische praktijk.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons: 2 jaar.

Na opening

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik van EXPAREL liposomal, opgetrokken uit de injectieflacon en overgebracht in een spuit van polypropyleen, zijn aangetoond gedurende 48 uur bij bewaring in de koelkast (2 °C – 8 °C) of 6 uur bij bewaring op kamertemperatuur (beneden 25 °C). Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities tijdens en voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij het openen heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Na verdunning

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik van EXPAREL liposomal, na vermenging met andere bupivacaïneformuleringen, zijn aangetoond gedurende 24 uur op kamertemperatuur (beneden 25 °C). Na vermenging met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride of ringerlactaatoplossing zijn de chemische en fysische stabiliteit bij gebruik aangetoond gedurende 4 uur bij bewaring in de koelkast (2 °C – 8 °C) en op kamertemperatuur (beneden 25 °C). Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de verdunningswijze het risico op microbiële contaminatie uitsluit. Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities tijdens het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongeopende injectieflacons: bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Ongeopende injectieflacons kunnen ook maximaal 30 dagen op kamertemperatuur (beneden 25 °C) worden bewaard. De injectieflacons mogen niet opnieuw in de koelkast worden bewaard.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacons van 10 ml of 20 ml in type I-glas voor éénmalig gebruik met een grijze stop van butylrubber bekleed met ethyleentetrafluorethyleen en een afscheurbare verzegeling van aluminium/polypropyleen.

Verkrijgbaar in verpakkingen met 4 of 10 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De injectieflacons met EXPAREL liposomal zijn uitsluitend bestemd voor éénmalig gebruik.

De injectieflacons met EXPAREL liposomal moeten vóór toediening visueel geïnspecteerd worden. Ze moeten meerdere keren voorzichtig worden omgekeerd om de partikels in de dispersie te resuspenderen vlak voordat de oplossing uit de injectieflacon wordt opgetrokken.

EXPAREL liposomal moet worden toegediend met een naald met een diameter van 25 gauge of meer om de structurele integriteit van de liposomale bupivacaïnepartikels te behouden.

EXPAREL liposomal kan worden toegediend in de gebruiksklare dispersie of kan worden verdund tot een concentratie van maximaal 0,89 mg/ml (d.w.z. een verdunning van 1:14 per volume) met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride of ringerlactaatoplossing.

Het mediane geïnfiltreerde volume voor spinale verrichtingen in Onderzoek 319 (31 cm x 2 zijden x 3 lagen / 1,5 ml infiltraat elke 1 cm) was 124 ml. Het mediane geïnfiltreerde volume voor hartverrichtingen in Onderzoek 319 (13 cm x 2 zijden x 3 lagen / 1,5 ml infiltraat elke 1 cm) was 52 ml.

Bupivacaïnehydrochloride (formuleringen met onmiddellijke afgifte) kunnen gelijktijdig worden toegediend in dezelfde spuit, zolang de verhouding van de dosis bupivacaïne HCl oplossing in milligram ten opzichte van EXPAREL liposomal niet groter is dan 1:2. De totale hoeveelheid bupivacaïne HCl en EXPAREL liposomal bij gelijktijdige toediening aan volwassenen mag niet meer zijn dan 400 mg equivalenten bupivacaïne HCl. De hoeveelheid bupivacaïne in EXPAREL liposomal wordt uitgedrukt als de vrije base van bupivacaïne. Bij het berekenen van de totale dosis bupivacaïne voor gelijktijdige toediening moet de hoeveelheid bupivacaïne in EXPAREL liposomal dus worden omgerekend naar het equivalent van bupivacaïne HCl door de dosis EXPAREL liposomal te vermenigvuldigen met een factor 1,128.

Bij het bereiden van een mengsel van EXPAREL liposomal met bupivacaïne of zoutoplossing, of beide, is de volgorde waarin de bestanddelen worden samengevoegd niet van belang.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 november 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml dispersie voor injectie met verlengde afgifte
bupivacaïne

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon van 10 ml dispersie voor injectie met verlengde afgifte bevat 133 mg bupivacaïne.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: dipalmitoylfosfatidylglycerol (DPPG), diërucoylfosfatidylcholine (DEPC), cholesterol voor parenteraal gebruik, tricapryline, natriumchloride, fosforzuur en water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor injectie met verlengde afgifte

4 injectieflacons van 10 ml

10 injectieflacons van 10 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Injectieflacon voor éénmalig gebruik
Infiltratie/perineuraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
Lees de bijsluiter voor de houdbaarheid na opening en voor aanvullende informatie over de bewaring.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1489/001 4 injectieflacons van 10 ml
EU/1/20/1489/002 10 injectieflacons van 10 ml

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml dispersie voor injectie met verlengde afgifte
bupivacaïne

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon van 20 ml dispersie voor injectie met verlengde afgifte bevat 266 mg bupivacaïne.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: dipalmitoylfosfatidylglycerol (DPPG), diërucoylfosfatidylcholine (DEPC), cholesterol voor parenteraal gebruik, tricapryline, natriumchloride, fosforzuur en water voor injectie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor injectie met verlengde afgifte

4 injectieflacons van 20 ml

10 injectieflacons van 20 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Injectieflacon voor éénmalig gebruik
Infiltratie/perineuraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
Lees de bijsluiter voor de houdbaarheid na opening en voor aanvullende informatie over de bewaring.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1489/003 4 injectieflacons van 20 ml
EU/1/20/1489/004 10 injectieflacons van 20 ml

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml dispersie voor injectie met verlengde afgifte
bupivacaïne
infiltratie/perineuraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

133 mg/10 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml dispersie voor injectie met verlengde afgifte
bupivacaïne
infiltratie/perineuraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

266 mg/20 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml dispersie voor injectie met verlengde afgifte EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml dispersie voor injectie met verlengde afgifte bupivacaïne

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is EXPAREL liposomal en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is EXPAREL liposomal en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

EXPAREL liposomal is een plaatselijk verdovingsmiddel met bupivacaïne als werkzame stof.

EXPAREL liposomal wordt gebruikt bij volwassenen om pijn op een bepaalde plaats in het lichaam na een operatie (zoals een operatie aan het knie- of schoudergewricht) te verminderen.

EXPAREL liposomal wordt ook gebruikt bij volwassenen en kinderen van 6 jaar of ouder om pijn bij kleine of middelgrote operatiewonden na een operatie te verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel **NIET** toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor bupivacaïne (of andere, soortgelijke plaatselijke verdovingsmiddelen) of voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 van deze bijsluiter.
- U bent zwanger en u moet een plaatselijk verdovingsmiddel krijgen ingespoten in de bovenkant van de vagina bij de baarmoederhals. Als bupivacaïne hiervoor wordt gebruikt, kan dit erg schadelijk zijn voor de ongeboren baby.
- In een bloedvat of in uw gewrichten.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

EXPAREL liposomal mag niet worden gebruikt bij grote operaties van de buik, bloedvaten en borstkas.

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt:

- als u een hartprobleem heeft;
- als u problemen met uw lever of nieren heeft.

Door het gebruik van EXPAREL liposomal kan het zijn dat u tijdelijk minder voelt of minder goed kunt bewegen. U kunt een verschil merken in hoe goed u dingen voelt of normaal kunt bewegen. Dit kan duren tot 5 dagen na toediening van het geneesmiddel.

De volgende aandoeningen zijn soms gemeld bij het gebruik van andere plaatselijke verdovingsmiddelen:

- Allergische reacties

Na toediening van een plaatselijk verdovingsmiddel kunnen er in zeldzame gevallen allergische reacties optreden. Teken van allergische reacties waarop u moet letten, zijn: netelroos (uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk [galbulten]) of huiduitslag, zwelling rond de ogen en van gezicht, lippen, mond of keel, kortademigheid of moeite met ademen, duizelig zijn of flauwvallen, of koorts. **Zoek dringende medische hulp** als u een van deze klachten opmerkt nadat u dit middel heeft toegediend gekregen, want in zeldzame gevallen kunnen deze reacties levensbedreigend worden (zie ook rubriek 4 van deze bijsluiter).

- Neurologische aandoeningen

Soms kan dit geneesmiddel ook schade veroorzaken aan het centrale zenuwstelsel. Mogelijke vroege tekenen hiervan zijn: zich onrustig voelen, angst, problemen met praten, een licht gevoel in het hoofd, misselijk zijn of overgeven, een doof of tintelend gevoel in mond en lippen, een metaalsmaak, oorsuizen, duizelig zijn, wazig zien, trillen of trekken van de spieren, depressie en suf zijn. **Zoek dringende medische hulp** als u een van deze klachten opmerkt nadat u dit geneesmiddel heeft toegediend gekregen. Ernstigere bijwerkingen die optreden wanneer u te veel bupivacaïne heeft toegediend gekregen, zijn verkrampen van uw spieren en schokken door uw hele lichaam (toevallen/convulsies), bewusteloos raken en een hartaanval (zie ook rubriek 4 van deze bijsluiter).

- Aandoeningen van hart en bloedvaten

Na het gebruik van plaatselijke verdovingsmiddelen kunnen soms aandoeningen van hart en bloedvaten optreden. Teken van aandoeningen van hart en bloedvaten waarop u moet letten, zijn: een abnormale/niet regelmatige hartslag, een lage bloeddruk, flauwvallen, zich duizelig of licht in het hoofd voelen, moe zijn, kortademigheid of pijn op de borst. Soms kan ook een hartaanval voorkomen. **Zoek dringende medische hulp** als u een van deze klachten opmerkt nadat u dit geneesmiddel heeft toegediend gekregen (zie ook rubriek 4 in deze bijsluiter).

- Methemoglobinemie

Methemoglobinemie is een bloedziekte waarbij de rode bloedcellen worden aangetast. Deze ziekte kan onmiddellijk of enkele uren na het gebruik van plaatselijke verdovingsmiddelen optreden. Teken en klachten van methemoglobinemie waarop u moet letten, zijn: een bleke of grijsblauwe huid, kortademigheid, een licht gevoel in het hoofd of flauwvallen, in de war zijn, hartkloppingen of pijn op de borst. **Zoek dringende medische hulp** als u een van deze klachten opmerkt nadat u dit middel heeft toegediend gekregen. Soms kan methemoglobinemie ernstigere klachten veroorzaken, zoals een niet regelmatige hartslag, verkrampen van uw spieren en schokken door uw hele lichaam (convulsies), coma en zelfs overlijden (zie ook rubriek 4 van deze bijsluiter).

- Chondrolyse

Chondrolyse (afbraak van kraakbeen in de gewrichten van de botten) is gezien bij patiënten die een intra-artculaire infusie (infusie in het gewricht) van plaatselijke verdovingsmiddelen kregen. Exparel liposomal mag niet worden gebruikt voor intra-artculaire infusie.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

EXPAREL liposomal is niet voor gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar om pijn bij kleine of middelgrote operatiewonden na een operatie te verminderen. Dit geneesmiddel is niet onderzocht in deze leeftijdsgroep.

EXPAREL liposomal is niet voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar om pijn in een bepaald lichaamsdeel na een operatie (zoals een knie- of schoudergewrichtoperatie) te verminderen. Dit geneesmiddel is niet onderzocht in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast EXPAREL liposomal nog andere geneesmiddelen of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts.

Wanneer u bepaalde geneesmiddelen samen gebruikt, kan dit gevaarlijk zijn. Vertel het uw arts zeker als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- Nitraten/nitrieten - nitroglycerine, nitroprusside, stikstofmonoxide, distikstofmonoxide;
- Plaatselijke verdovingsmiddelen - benzocaïne, lidocaïne, bupivacaïne, mepivacaïne, tetracaïne, prilocaïne, procaïne, articaïne, ropivacaïne;
- Antiaritmica – geneesmiddelen voor de behandeling van een niet regelmatige hartslag (hartritmestoornissen), zoals lidocaïne en mexiletine;
- Geneesmiddelen tegen kanker - cyclofosfamide, flutamide, rasburicase, isofamide, hydroxyureum;
- Antibiotica - dapson, sulfonamiden, nitrofurantoïne, para-aminosalicylzuur;
- Geneesmiddelen tegen malaria - chloroquine, primaquine, kinine;
- Geneesmiddelen tegen epilepsieaanvallen (anticonvulsiva) - fenytoïne, natriumvalproaat, fenobarbital;
- Andere geneesmiddelen - acetaminofen (paracetamol), metoclopramide (voor maagproblemen en tegen braken), sulfasalazine (voor ontstekingsziekten), povidonjodium (plaatselijk ontsmettingsmiddel).

Twijfelt u over een van deze geneesmiddelen? Neem dan contact op met uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

EXPAREL liposomal wordt **NIET** aanbevolen voor gebruik bij zwangere vrouwen en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

EXPAREL liposomal komt in de moedermelk in zeer kleine hoeveelheden en kan ernstige bijwerkingen bij uw baby veroorzaken. Vraag uw arts om advies voordat u uw baby borstvoeding geeft. Hij/zij zal beslissen of u moet stoppen met de borstvoeding of met het gebruik van dit middel.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

EXPAREL liposomal kan tot 5 dagen na toediening een invloed hebben op uw vermogen om dingen te voelen of normaal te bewegen. Als u een van deze bijwerkingen heeft, mag u geen voertuigen besturen en gereedschap of machines gebruiken.

EXPAREL liposomal bevat natrium

Dit middel bevat 21 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) in elke injectieflacon van 10 ml en 42 mg in elke injectieflacon van 20 ml. Dit komt overeen met respectievelijk 1,1% en 2,1% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?

EXPAREL liposomal wordt aan u toegediend door uw arts tijdens uw operatie.

De aanbevolen dosering die u krijgt, wordt bepaald door uw arts. Deze dosis hangt af van het soort pijnverlichting dat u nodig heeft en het deel van het lichaam waar het middel wordt ingespoten. De dosis hangt ook af van de grootte van de operatieplaats en uw lichamelijke toestand.

EXPAREL liposomal wordt aan u toegediend als een inspuiting. Uw arts zal dit middel inspuiten op een van de volgende plaatsen:

- de operatieplaats;
- bij de zenuwen die naar het deel van het lichaam lopen waar de operatie is uitgevoerd.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

EXPAREL liposomal is bestemd voor gebruik door een getrainde arts die uw bloeddruk, hartslag, ademhaling en bewustzijnstoestand zal controleren en zal nagaan of er tekenen zijn die erop wijzen dat u te veel bupivacaïne heeft gekregen na de toediening van EXPAREL liposomal.

Zoek dringende medische hulp als u een van de onderstaande bijwerkingen opmerkt nadat u dit middel heeft toegediend gekregen (zie ook rubriek 4 van deze bijsluiter). Dit zijn tekenen die erop wijzen dat u te veel bupivacaïne heeft toegediend gekregen.

- verkrampen van uw spieren en schokken door uw hele lichaam (convulsies)
- bewusteloos raken
- zich onrustig of angstig voelen
- problemen met praten
- zich duizelig of licht in het hoofd voelen
- misselijk zijn of overgeven
- een doof of tintelend gevoel in mond en lippen
- veranderingen in zien, horen of proeven
- trillen of trekken van de spieren
- zich suf, in de war of niet helemaal alert voelen
- een hoge of lage bloeddruk
- een snelle of langzame hartslag

Is er een dosis van dit middel vergeten?

De kans is klein dat er een dosis wordt vergeten. Dit middel wordt slechts één keer bij u toegediend door uw arts (tijdens uw operatie).

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zoek dringende medische hulp als u een van de volgende ernstige bijwerkingen ondervindt die gemeld zijn bij het gebruik van andere plaatselijke verdovingsmiddelen (zie rubriek 2):

- abnormale/niet regelmatige hartslag, lage bloeddruk, flauwvallen, duizelig zijn of een licht gevoel in het hoofd hebben, moe zijn, kortademigheid, pijn op de borst of een hartstilstand (tekenen van een reactie van hart- en bloedvaten);
- zich onrustig voelen, angst, problemen met praten, een licht gevoel in het hoofd, misselijk zijn of overgeven, een doof of tintelend gevoel in mond en lippen, een metaalsmaak, oorsuizen, duizelig zijn, wazig zien, trillen of trekken van de spieren, depressie, suf zijn, verkrampen van uw spieren en schokken door uw hele lichaam (tekenen van een reactie van het centrale zenuwstelsel);
- netelroos (galbulten) of huiduitslag, zwelling rond de ogen en van gezicht, lippen, mond of keel, kortademigheid of moeite met ademen, snelle hartslag, misselijkheid, braken, duizelig zijn of flauwvallen, of koorts (tekenen van een allergische reactie);
- bleke of grijsblauwe huid, kortademigheid, een licht gevoel in het hoofd of flauwvallen, verwardheid, hartkloppingen, pijn op de borst, niet regelmatige hartslag, epileptische aanvallen of coma (tekenen van methemoglobinemie).

Andere mogelijke bijwerkingen zijn:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- verstoorde smaakzin
- verstopping
- misselijk zijn of overgeven
- verlies van gevoel in de mond

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- het warm hebben
- blauwe plekken over het hele lichaam of vallen
- afwijkende resultaten van bloedonderzoeken
- pijn in de gewrichten
- minder kunnen bewegen of bewegingen die het lichaam maakt zonder dat u dat wilt
- schade aan uw spieren, spierpijn, spierkrampen, spiertrekkingen of zwakke spieren
- een branderig gevoel
- hoofdpijn
- minder gevoel
- jeukende huid of huidirritatie.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers):

- ongemak in de buik, opgeblazen gevoel of spijsverteringsproblemen
- diarree
- droge mond, problemen of pijn met slikken
- jeuk in de mond
- veel speeksel in de mond
- koude rillingen
- pijn (in de buik, operatiewond, spieren, lies, handen of voeten)
- zwelling van enkels, voeten, benen of gewrichten
- stijve gewrichten
- abnormaal hartfilmpje (ECG)

- er komt vers bloed uit uw poepgat, meestal met ontlasting
- zich moe voelen
- gedeeltelijke verlamming
- moeite met ademen
- rood worden van de huid of rond de operatiewond
- complicaties (bijvoorbeeld rood worden, zwelling, pijn) van de operatiewond
- veel zweten
- verkleuring van de nagels.

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- niet kunnen plassen (de blaas helemaal niet of slechts gedeeltelijk kunnen ledigen)
- Exparel liposomal werkt niet.

Sommige van de bovenstaande bijwerkingen kunnen vaker worden gezien bij kinderen en jongeren van 6 jaar of ouder.

Aanvullende bijwerkingen gezien bij kinderen en jongeren van 6 jaar of ouder

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- bloedarmoede (anemie)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- tintelend gevoel
- gehoorverlies
- snelle ademhaling
- vertraagd herstel na anesthesie.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket op de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Dit geneesmiddel kan ook tot 30 dagen op kamertemperatuur (beneden 25 °C) worden bewaard in de afgesloten, ongeopende injectieflacons. De injectieflacons mogen niet opnieuw in de koelkast worden bewaard.

Na opening

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik van EXPAREL liposomal, opgetrokken uit de injectieflacon en overgebracht in een spuit van polypropyleen, zijn aangetoond gedurende 48 uur bij bewaring in de koelkast (2 °C – 8 °C) of 6 uur bij bewaring op kamertemperatuur (beneden 25 °C). Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Wanneer het niet

onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities tijdens en voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij het openen heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Na verdunning

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik van EXPAREL liposomal, na vermenging met andere bupivacaïneformuleringen, zijn aangetoond gedurende 24 uur op kamertemperatuur (beneden 25 °C). Na vermenging met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride of ringerlactaatoplossing zijn de chemische en fysische stabiliteit bij gebruik aangetoond gedurende 4 uur bij bewaring in de koelkast (2 °C – 8 °C) en op kamertemperatuur (beneden 25 °C). Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de verdunningswijze het risico op microbiële verontreiniging uitsluit. Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities tijdens het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6. Inhoud van de verpakking en overig informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is bupivacaïne. Elke ml bevat 13,3 mg liposomaal bupivacaïne in een dispersie voor injectie met verlengde afgifte.

Elke injectieflacon met 10 ml dispersie voor injectie met verlengde afgifte bevat 133 mg bupivacaïne vrije base.

Elke injectieflacon met 20 ml dispersie voor injectie met verlengde afgifte bevat 266 mg bupivacaïne vrije base.

De andere stoffen in dit middel zijn diërucoylfosfatidylcholine (DEPC), dipalmitoylfosfatidylglycerol (DPPG), cholesterol voor parenteraal gebruik, tricapriline, natriumchloride, fosforzuur en water voor injectie.

Hoe ziet EXPAREL liposomal eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

EXPAREL liposomal is een witte tot gebroken witte dispersie voor injectie met verlengde afgifte.

Het is verkrijgbaar in glazen injectieflacons van 10 ml of 20 ml voor éénmalig gebruik met een grijze stop van butylrubber bekleed met ethyleentetrafluorethyleen en een afscheurbare verzegeling van aluminium/polypropyleen.

Elke verpakking bevat 4 of 10 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Belangrijk: raadpleeg vóór gebruik de samenvatting van de productkenmerken (SPC).

Elke injectieflacon met EXPAREL liposomal is uitsluitend voor éénmalig gebruik.

Ongeopende injectieflacons met EXPAREL liposomal moeten in de koelkast (2 °C – 8 °C) worden bewaard. EXPAREL liposomal mag niet in de vriezer worden bewaard.

Afgesloten, ongeopende injectieflacons met EXPAREL liposomal kunnen ook op kamertemperatuur (beneden 25 °C) worden bewaard gedurende maximaal 30 dagen. De injectieflacons mogen niet opnieuw in de koelkast worden bewaard.

Na opening

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik van EXPAREL liposomal, opgetrokken uit de injectieflacon en overgebracht in een spuit van polypropyleen, zijn aangetoond gedurende 48 uur bij bewaring in de koelkast (2 °C – 8 °C) of 6 uur bij bewaring op kamertemperatuur (beneden 25 °C). Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities tijdens en voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij het openen heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Na verdunning

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik van EXPAREL liposomal, na vermenging met andere bupivacaïneformuleringen, zijn aangetoond gedurende 24 uur op kamertemperatuur (beneden 25 °C). Na vermenging met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride of ringerlactaatoplossing zijn de chemische en fysische stabiliteit bij gebruik aangetoond gedurende 4 uur bij bewaring in de koelkast (2 °C – 8 °C) en op kamertemperatuur (beneden 25 °C). Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de verdunningswijze het risico op microbiële contaminatie uitsluit. Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities tijdens het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

De injectieflacons met EXPAREL liposomal moeten vóór toediening visueel geïnspecteerd worden. De injectieflacons moeten voorzichtig worden omgekeerd om de partikels in de dispersie te resuspenderen vlak voordat de oplossing uit de injectieflacon wordt opgetrokken. Als de inhoud van de injectieflacon neerslag vertoont, kan het nodig zijn om de injectieflacon meerdere keren om te keren.

EXPAREL liposomal is uitsluitend bestemd voor toediening van een enkelvoudige dosis. De maximale dosis mag niet hoger zijn dan 266 mg (20 ml). De aanbevolen dosis voor lokale infiltratie is

gebaseerd op de grootte van het operatiegebied, het volume dat nodig is om het gebied te dekken en factoren die specifiek zijn voor de patiënt die een invloed kunnen hebben op de veiligheid van een lokaal anestheticum van het amide-type (zie rubriek 4.2 van de SPC).

EXPAREL liposomal kan worden toegediend in de gebruiksklare dispersie of kan worden verdund tot een concentratie van maximaal 0,89 mg/ml (d.w.z. een verdunning van 1:14 per volume) met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride of ringerlactaatoplossing. EXPAREL liposomal mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen en mag niet worden verdund met water of andere hypotone stoffen, aangezien dit tot een verstoring van de liposomale partikels leidt.

EXPAREL liposomal is een liposomaal preparaat en mag niet onderling verwisselbaar worden gebruikt met andere formuleringen van bupivacaïne. Bupivacaïnehydrochloride (formuleringen met onmiddellijke afgifte) en EXPAREL liposomal kunnen gelijktijdig worden toegediend in dezelfde spuit, zolang de verhouding van de dosis bupivacaïneoplossing in milligram ten opzichte van EXPAREL liposomal niet groter is dan 1:2. De totale hoeveelheid bupivacaïne HCl en EXPAREL liposomal bij gelijktijdige toediening aan volwassenen mag niet meer zijn dan 400 mg equivalenten bupivacaïne HCl. De hoeveelheid bupivacaïne in EXPAREL liposomal wordt uitgedrukt als de vrije base van bupivacaïne. Bij het berekenen van de totale dosis bupivacaïne voor gelijktijdige toediening moet de hoeveelheid bupivacaïne in EXPAREL liposomal dus worden omgerekend naar het equivalent van bupivacaïne HCl door de dosis EXPAREL liposomal te vermenigvuldigen met een factor 1,128.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van EXPAREL liposomal en bupivacaïne HCl, vooral bij toediening in gebieden met een hoge vasculariteit waar een hogere systemische absorptie te verwachten is (zie rubriek 4.4 van de SPC).

EXPAREL liposomal kan na lidocaïne worden toegediend mits er een tussentijd van 20 minuten of meer wordt gerespecteerd.

Bij toepassing van een lokaal antisepticum, zoals povidonjodium, moet men het gebied laten drogen voordat EXPAREL liposomal in het gebied wordt toegediend. EXPAREL liposomal mag niet in contact komen met antiseptica zoals povidonjodium in oplossing.

EXPAREL liposomal moet langzaam worden geïnjecteerd (doorgaans 1 tot 2 ml per injectie) met behulp van een naald met een diameter van 25 gauge of meer. Tijdens de toediening moet het operatiegebied regelmatig worden geaspireerd, indien dit klinisch is aangewezen, om op de aanwezigheid van bloed te controleren en het risico op onopzettelijke intravasculaire injectie zoveel mogelijk te beperken.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.