

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml dispersión inyectable de liberación prolongada
EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml dispersión inyectable de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 13,3 mg de bupivacaína en una dispersión liposomal multivesicular.

Cada vial de 10 ml de dispersión inyectable de liberación prolongada contiene 133 mg de bupivacaína.

Cada vial de 20 ml de dispersión inyectable de liberación prolongada contiene 266 mg de bupivacaína.

Excipiente(s) con efecto conocido

- Cada vial de 10 ml contiene 21 mg de sodio.
- Cada vial de 20 ml contiene 42 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersión inyectable de liberación prolongada.

Dispersión liposomal acuosa de color blanco a blanquecino.

La dispersión tiene un pH entre 5,8 y 7,8, y es isotónica (260-330 mOsm/kg).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

EXPAREL liposomal está indicado (ver sección 5.1):

- en adultos como bloqueo de plexo braquial o bloqueo de nervio femoral para el tratamiento del dolor postoperatorio;
- en adultos y en niños a partir de los 6 años de edad como bloqueo de campo para el tratamiento del dolor somático postoperatorio de heridas quirúrgicas de tamaño pequeño a mediano.

4.2 Posología y forma de administración

EXPAREL liposomal debe ser administrado en un entorno donde se disponga de personal entrenado y el equipo de reanimación adecuado para tratar rápidamente a los pacientes que presenten evidencia de toxicidad neurológica o cardíaca.

Posología

La dosis recomendada de EXPAREL liposomal en adultos y niños a partir de los 6 años de edad se basa en los siguientes factores:

- Extensión del sitio quirúrgico
- Volumen requerido para abarcar el área
- Factores individuales del paciente

No se debe exceder una dosis máxima de 266 mg (20 ml del medicamento sin diluir).

Bloqueo de campo (infiltración alrededor de heridas quirúrgicas de tamaño pequeño a mediano)

- En pacientes sometidos a cirugía de hallux valgus, se administró un total de 106 mg (8 ml) de EXPAREL liposomal, con infiltración de 7 ml en los tejidos circundantes a la osteotomía y 1 ml en el tejido subcutáneo.
- En pacientes sometidos a hemorroidectomía, se diluyó un total de 266 mg (20 ml) de EXPAREL liposomal con 10 ml de solución salina normal, hasta obtener un total de 30 ml, dividido en seis partes alícuotas de 5 ml, que se inyectaron visualizando el esfínter anal como una esfera de reloj e infiltrando lentamente una alícuota en cada uno de los números pares, de modo de producir un bloqueo de campo.
- En pacientes pediátricos a partir de los 6 años de edad EXPAREL liposomal se debe administrar en una dosis de hasta 4 mg/kg (la dosis máxima no podrá exceder 266 mg). EXPAREL liposomal se podría administrar como se presenta, o bien expandido con solución salina normal (0,9%) para aumentar el volumen hasta una concentración final de 0,89 mg/ml (es decir, dilución 1:14 por volumen). El volumen total de expansión dependerá de la longitud de la incisión. Se indican ejemplos en la sección 6.6.

Bloqueo de nervios periféricos (femoral y plexo braquial)

- En pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla (ATR), se administró un total de 266 mg (20 ml) de EXPAREL liposomal en forma de bloqueo de nervio femoral.
- En pacientes sometidos a artroplastia total de hombro o reparación del manguito rotador, se diluyó un total de 133 mg (10 ml) de EXPAREL liposomal con 10 ml de solución salina normal, hasta obtener un volumen total de 20 ml, y se administró en forma de bloqueo de nervios del plexo braquial.

Administración conjunta con otros anestésicos locales

Los efectos tóxicos de los anestésicos locales son aditivos, y la administración conjunta, teniendo en cuenta la dosis de anestésico local y el perfil farmacocinético extendido de EXPAREL liposomal, debe ser utilizada con precaución, incluyendo la monitorización para detectar efectos neurológicos y cardiovasculares relacionados con toxicidad sistémica por anestésicos locales. Ver sección 4.5.

EXPAREL liposomal es una preparación liposomal, y no se debe utilizar en forma intercambiable con ninguna otra formulación de bupivacaína. Se puede administrar clorhidrato de bupivacaína (formulaciones de liberación inmediata) y EXPAREL liposomal simultáneamente en la misma jeringa, siempre que la relación de la dosis en miligramos de la solución de bupivacaína con respecto a EXPAREL liposomal no exceda 1:2. Si se prepara una combinación, la cantidad total de bupivacaína utilizada (EXPAREL liposomal + clorhidrato de bupivacaína) no debe exceder 400 mg equivalentes de clorhidrato de bupivacaína en adultos. Para obtener más información, ver sección 4.4.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (65 o más años de edad)

Se deberá tener cuidado al seleccionar la dosis de EXPAREL liposomal en pacientes de edad avanzada, ya que se sabe que bupivacaína se excreta sustancialmente por los riñones, y el riesgo de reacciones tóxicas a bupivacaína puede ser mayor en los pacientes con un deterioro de la función renal. No se requiere ajuste de la dosis; no obstante, no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos de más edad (ver las secciones 5.1 y 5.2).

En los pacientes de edad avanzada puede aumentar el riesgo de caídas.

Insuficiencia renal

Se sabe que bupivacaína o sus metabolitos se excretan sustancialmente por los riñones, y el riesgo de reacciones tóxicas puede ser mayor en los pacientes con un deterioro de la función renal. Se debe tener en cuenta el deterioro de la función renal al seleccionar la dosis de EXPAREL liposomal (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Bupivacaína se metaboliza en el hígado. No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación en la escala de Child-Pugh 5-6) o moderada (puntuación en la escala de Child-Pugh 7-9). No hay datos suficientes para recomendar el uso de EXPAREL liposomal en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación Child-Pugh ≥ 10) (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la administración de EXPAREL liposomal como bloqueo de campo en niños de 1 a menos de 6 años de edad, ni como bloqueo de nervios en niños de 1 a menos de 18 años de edad. No se dispone de datos.

EXPAREL liposomal no se debe utilizar en niños de menos de 1 año de edad, dado que neonatos e infantes tienen una menor capacidad para metabolizar los anestésicos debido a un sistema hepático inmaduro.

Forma de administración

EXPAREL liposomal es exclusivamente para administración por infiltración o por vía perineural.

EXPAREL liposomal está previsto exclusivamente para la administración en dosis única.

EXPAREL liposomal se debe inyectar lentamente (por lo general 1 a 2 ml por inyección) con aspiración frecuente, cuando sea clínicamente adecuado, para detectar la presencia de sangre y minimizar el riesgo de una inyección intramuscular involuntaria.

EXPAREL liposomal se deberá administrar con una aguja de calibre 25 o mayor para mantener la integridad estructural de las partículas liposomales de bupivacaína.

Para consultar las instrucciones de preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a los anestésicos locales del tipo amida.
- Anestesia de bloqueo paracervical obstétrico por el riesgo de bradicardia o muerte fetal.
- Administración intravascular.
- Administración intraarticular (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se ha establecido la eficacia ni la seguridad en cirugías mayores abdominales, vasculares y torácicas.

Toxicidad sistémica por anestésicos locales (LAST, por *Local anaesthetic systemic toxicity*)

Como existe un riesgo potencial de reacciones adversas severas y potencialmente mortales asociadas con la administración de bupivacaína, cualquier producto con bupivacaína debe ser administrado en un ámbito donde se disponga de personal entrenado y equipos para tratar rápidamente a los pacientes que presenten evidencia de toxicidad neurológica o cardíaca.

Se debe ejercer una vigilancia cuidadosa y constante de los signos vitales cardiovasculares y respiratorios (ventilación adecuada) y del estado de conciencia del paciente tras la inyección de bupivacaína. Inquietud, ansiedad, habla incoherente, vahídos, adormecimiento y hormigueo en la boca y labios, sabor metálico, acúfenos, mareos, visión borrosa, temblores, sacudidas, depresión o adormecimiento pueden ser signos tempranos de advertencia de una toxicidad en el sistema nervioso central.

Las concentraciones sanguíneas tóxicas de anestésico local deprimen la conductividad y excitabilidad cardíacas, lo que puede provocar bloqueo auriculoventricular, arritmia ventricular y parada cardíaca, que puede ser mortal. Además, las concentraciones sanguíneas tóxicas de anestésico local deprimen la contractilidad miocárdica y provocan vasodilatación periférica, lo que lleva a una disminución del gasto cardíaco y la presión arterial.

Las emergencias agudas por toxicidad neurológica o cardiovascular por anestésicos locales por lo general se relacionan con concentraciones plasmáticas elevadas que aparecen durante el uso terapéutico de anestésicos locales o por una inyección intravascular involuntaria de la solución de anestésico local (ver las secciones 4.3 y 4.9).

La inyección de dosis múltiples de bupivacaína y otros fármacos con amidas puede provocar aumentos significativos en las concentraciones plasmáticas con cada dosis repetida, debido a la acumulación lenta del principio activo o sus metabolitos, o debido a una degradación metabólica lenta. La tolerancia a las concentraciones sanguíneas elevadas varía según la condición del paciente.

Se han observado casos potenciales de LAST en el entorno poscomercialización. Si bien la mayoría con un tiempo hasta el inicio registrado se observó en un plazo inferior a 1 hora desde la administración de EXPAREL liposomal, se ha notificado un pequeño número con un tiempo hasta el inicio superior a 24 horas. No se ha encontrado ninguna correlación de casos de posible LAST con un procedimiento quirúrgico o vía de administración con EXPAREL liposomal, pero la repetición de la administración de EXPAREL liposomal, la sobredosis o el uso concomitante con otros anestésicos locales puede aumentar el riesgo de LAST (ver sección 4.5).

Efectos neurológicos

Las reacciones en el sistema nervioso central se caracterizan por excitación y/o depresión. Se puede presentar inquietud, ansiedad, mareo, acúfenos, visión borrosa o temblores, posiblemente precediendo a convulsiones. Sin embargo, la excitación puede ser transitoria o no ocurrir, con la depresión como primera manifestación de una reacción adversa. A este cuadro puede seguirle rápidamente un adormecimiento que se transforma en pérdida de conciencia y parada respiratoria. Otros efectos en el sistema nervioso central pueden incluir náuseas, vómitos, escalofríos y contracción de las pupilas. La incidencia de las convulsiones asociadas con el uso de anestésicos locales varía con el procedimiento utilizado y la dosis total administrada.

Los efectos neurológicos tras el bloqueo de campo pueden incluir anestesia persistente, parestesias, debilidad y parálisis, todas las cuales pueden tener una recuperación lenta o incompleta, o no recuperarse.

Deterioro de la función cardiovascular

Bupivacaína se debe también utilizar con precaución en los pacientes con deterioro de la función cardiovascular, dado que pueden tener menor capacidad para compensar los cambios funcionales

asociados con la prolongación de la conducción auriculoventricular producida por estos medicamentos.

Insuficiencia hepática

Bupivacaína se metaboliza en el hígado, de modo que debe ser utilizada con precaución en los pacientes con enfermedad hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática severa tienen un riesgo mayor de presentar concentraciones plasmáticas tóxicas a raíz de su incapacidad para metabolizar normalmente los anestésicos locales. Se deberá considerar un aumento de la vigilancia para detectar toxicidad sistémica por anestésicos locales en sujetos con enfermedad hepática moderada a severa (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia renal

Solo el 6% de bupivacaína se excreta inalterada en la orina. Se sabe que los metabolitos de bupivacaína se excretan extensamente por vía renal. La excreción urinaria se ve afectada por la perfusión urinaria y los factores que afectan el pH urinario. La acidificación de la orina acelera la eliminación renal de los anestésicos locales. Diversos parámetros farmacocinéticos de los anestésicos locales se pueden ver significativamente alterados por la presencia de enfermedad renal, factores que afectan el pH urinario y el flujo sanguíneo renal. En consecuencia, el riesgo de reacciones tóxicas a este medicamento puede ser mayor en los pacientes con deterioro de la función renal.

Reacciones alérgicas

En raras ocasiones se pueden producir reacciones de tipo alérgico como resultado de hipersensibilidad al anestésico local u otros componentes de la formulación. Estas reacciones se caracterizan por signos tales como urticaria, prurito, eritema, edema angioneurótico (incluido edema laríngeo), taquicardia, estornudos, náuseas, vómitos, mareo, síncope, sudoración excesiva, temperatura elevada y posiblemente síntomas de tipo anafilactoide (incluida hipotensión severa). Se ha comunicado sensibilidad cruzada entre los miembros del grupo de anestésicos locales de tipo amida. Los síntomas alérgicos deben ser tratados en forma sintomática.

Condrólisis

Las perfusiones intraarticulares de anestésicos locales, incluido EXPAREL liposomal, tras procedimientos quirúrgicos de artroscopia o de otra índole están contraindicadas (ver sección 4.3). Ha habido informes poscomercialización de condrólisis en pacientes que recibieron dichas perfusiones.

Metahemoglobinemia

Se han notificado casos de metahemoglobinemia en asociación con el uso de anestésicos locales. Si bien todos los pacientes tienen riesgo de metahemoglobinemia, los infantes de menos de 6 meses de edad y los pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, metahemoglobinemia congénita o idiopática, compromiso cardíaco o pulmonar o exposición concurrente a agentes oxidantes o sus metabolitos (ver sección 4.5) son más susceptibles a presentar manifestaciones clínicas de la afección. Si se deben utilizar anestésicos locales en estos pacientes, se recomienda una vigilancia estrecha para detectar signos y síntomas de metahemoglobinemia.

Los signos y síntomas de metahemoglobinemia se pueden presentar de inmediato o con un retardo de algunas horas después de la exposición, y se caracterizan por una decoloración cianótica de la piel y coloración anormal de la sangre. Puede que los niveles de metahemoglobina sigan subiendo; en consecuencia, se requiere tratamiento inmediato para evitar reacciones adversas cardiovasculares y en el sistema nervioso central de mayor gravedad, las que incluyen crisis convulsivas, coma, arritmias y muerte. Se debe discontinuar la administración de bupivacaína y de cualquier otro medicamento oxidante. En función de la severidad de los síntomas, los pacientes pueden responder al tratamiento de soporte (es decir, terapia con oxígeno, hidratación). Los síntomas más severos pueden requerir tratamiento con azul de metileno, exanguinotransfusión u oxígeno hiperbárico.

Advertencias y precauciones específicas para EXPAREL liposomal

Las distintas formulaciones de bupivacaína no son bioequivalentes, incluso si la dosis en miligramos es la misma. En consecuencia, no es posible convertir la dosificación de ninguna otra formulación de bupivacaína a EXPAREL liposomal, ni viceversa. No se debe sustituir con otros productos con bupivacaína.

Se aconseja precaución al administrar EXPAREL liposomal y clorhidrato de bupivacaína en forma conjunta, particularmente si se administra en áreas altamente vascularizadas, donde se espera una absorción sistémica más elevada. La combinación de EXPAREL con otros anestésicos locales no se ha estudiado en niños y no se recomienda.

El uso de EXPAREL liposomal seguido de otras formulaciones con bupivacaína no ha sido estudiado en estudios clínicos. Sin embargo, en función de la situación clínica, se puede administrar clorhidrato de bupivacaína, teniendo en cuenta los perfiles farmacocinéticos pertinentes y las consideraciones sobre el paciente individual. Al igual que con todos los anestésicos locales, los médicos necesitan evaluar el riesgo de toxicidad sistémica por anestésicos locales en función de la dosis total con respecto al tiempo de administración.

EXPAREL liposomal no ha sido evaluado para los siguientes usos, y en consecuencia, no se recomienda para estos tipos de anestesia ni vías de administración:

- epidural
- intratecal

No se recomienda el uso de EXPAREL liposomal como bloqueo del nervio femoral si la movilización y la ambulación tempranas forman parte del plan de recuperación del paciente (ver sección 4.7). Puede ocurrir pérdida sensorial y/o motora con el uso de EXPAREL liposomal; sin embargo, es temporaria, y el grado y la duración de la pérdida varían en función del lugar de la inyección y la dosis administrada. Como se ha observado en los estudios clínicos, cualquier pérdida sensorial y/o motora temporaria puede durar hasta 5 días.

Excipientes con efecto conocido

Sodio

Este medicamento contiene 21 mg de sodio por vial de 10 ml y 42 mg de sodio por vial de 20 ml equivalente a 1,1% y 2,1%, respectivamente, de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso de EXPAREL liposomal con otros anestésicos locales

El añadido de anestésicos locales administrados dentro de las 96 horas posteriores a la administración de EXPAREL liposomal deberá tener en cuenta la exposición total a bupivacaína.

EXPAREL liposomal se deberá utilizar con precaución en los pacientes que reciben otros anestésicos locales o principios activos estructuralmente relacionados con anestésicos locales de tipo amida, por ej., ciertos antiarrítmicos, como lidocaína y mexiletina, ya que los efectos tóxicos sistémicos son aditivos.

Otros productos con bupivacaína

El impacto sobre las propiedades farmacocinéticas y/o fisicoquímicas de EXPAREL liposomal cuando se administra en forma conjunta con clorhidrato de bupivacaína depende de la concentración. En consecuencia, se puede administrar clorhidrato de bupivacaína simultáneamente en la misma jeringa siempre que la relación de la dosis en miligramos de la solución de clorhidrato de bupivacaína con respecto a EXPAREL liposomal no exceda 1:2. La cantidad total de clorhidrato de bupivacaína y

EXPAREL liposomal administrada conjuntamente no debe exceder 400 mg equivalentes de clorhidrato de bupivacaína en adultos (ver las secciones 4.4 y 6.6).

Anestésicos locales sin bupivacaína

EXPAREL liposomal solo se debe mezclar con bupivacaína, ya que la mezcla con lidocaína, ropivacaína o mepivacaína ha demostrado provocar una liberación inmediata de bupivacaína de los liposomas multivesiculares del sistema de administración de medicamentos. Cuando se administra EXPAREL liposomal con lidocaína, la lidocaína se une a los liposomas, lo que provoca un inmediato desplazamiento y liberación de bupivacaína. Este desplazamiento se puede evitar asegurando que EXPAREL liposomal se administre como mínimo 20 minutos después de la administración de lidocaína. No hay datos que respalden la administración de otros anestésicos locales antes de la administración de EXPAREL liposomal.

Medicamentos oxidantes

Los pacientes que reciben anestésicos locales pueden tener un mayor riesgo de presentar metahemoglobinemia al ser expuestos simultáneamente a los siguientes medicamentos oxidantes:

- Nitratos/nitritos: nitroglicerina, nitroprusiato, óxido nítrico, óxido nitroso
- Anestésicos locales: benzocaína, lidocaína, bupivacaína, mepivacaína, tetracaína, prilocaína, procaína, articaína, ropivacaína
- Medicamentos antineoplásicos: ciclofosfamida, flutamida, rasburicasa, isofamida, hidroxurea
- Antibióticos: dapsona, sulfonamidas, nitrofurantoína, ácido para-aminosalicílico
- Antimaláricos: cloroquina, primaquina
- Anticonvulsivantes: fenitoína, valproato sódico, fenobarbital
- Otros medicamentos: acetaminofén, metoclopramida, sulfamidas (por ej., sulfasalazina), quinina

Otros medicamentos

Cuando se aplica un antiséptico tópico, como por ejemplo povidona yodada, se debe dejar secar el sitio antes de administrar EXPAREL liposomal. No se debe dejar que EXPAREL liposomal entre en contacto con antisépticos como povidona yodada en solución (ver también la sección 6.2.).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de bupivacaína en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar EXPAREL liposomal durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Bupivacaína y su metabolito, pipecoloxilidida, están presentes en la leche materna en concentraciones bajas. No hay información disponible sobre los efectos del medicamento sobre el infante lactante, ni los efectos del medicamento sobre la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves en infantes lactantes, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con EXPAREL liposomal tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No existen datos clínicos sobre el efecto de EXPAREL liposomal sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de bupivacaína sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas podría ser importante. Se debe informar con anticipación a los pacientes que la dispersión liposomal de bupivacaína puede provocar la pérdida temporaria de la sensibilidad o la función motora. La posible pérdida sensorial y/o motora con EXPAREL liposomal es temporaria, y su grado y duración varían en función del lugar de la inyección, la vía de administración (es decir, bloqueo de campo o bloqueo de nervios) y la dosis inyectada, y puede durar hasta 5 días, según lo observado en los estudios clínicos.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) asociadas con EXPAREL liposomal en los estudios clínicos fueron disgeusia (6,0%) e hipoestesia oral (6,5%).

Las reacciones adversas graves más importantes asociadas con EXPAREL liposomal fueron reacciones tóxicas sistémicas. Las reacciones tóxicas sistémicas por lo general se presentan poco después de la administración de bupivacaína, pero en algunos casos se pueden retrasar. La toxicidad severa en el sistema nervioso central por EXPAREL liposomal puede dar lugar a convulsiones ($< 0,001\%$ a partir de los datos poscomercialización). La toxicidad cardíaca severa provocada por EXPAREL liposomal puede provocar disritmia grave (0,7% en estudios clínicos), hipotensión grave (0,7% en estudios clínicos), y/o parada cardíaca ($< 0,001\%$ a partir de los datos poscomercialización).

Tabla de reacciones adversas en adultos

Las reacciones adversas asociadas con EXPAREL liposomal en adultos procedentes de los estudios clínicos y la vigilancia poscomercialización se presentan a continuación en la Tabla 1, conforme a la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$) y muy raras ($< 1/10\,000$), y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1 **Tabla de reacciones adversas al medicamento (RAM) en adultos**

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema inmunológico	De frecuencia no conocida	Hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos	Raras	Estado confusional, ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Disgeusia
	Poco frecuentes	Disfunción motora, pérdida de sensibilidad, mareo, somnolencia, hipoestesia, sensación de ardor, cefalea
	Raras	Síncope, monoplejía, presíncope, letargia
	De frecuencia no conocida	Crisis epiléptica, parálisis
Trastornos oculares	Raras	Deterioro visual, visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	Raras	Diplacusia
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Bradicardia, taquicardia
	Raras	Fibrilación auricular, taquiarritmia, taquicardia sinusal
	De frecuencia no conocida	Parada cardíaca

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipotensión
	Raras	Hipertensión, rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Apnea, hipoxia, atelectasia, disnea, dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Vómitos, estreñimiento, hipoestesia oral, náuseas
	Raras	Hematoquecia, disfagia, distensión abdominal, molestia abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, diarrea, hipersecreción salival, boca seca, dispepsia, prurito oral, parestesia oral
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Urticaria, prurito generalizado, prurito, irritación de la piel
	Raras	Erupción medicamentosa, hiperhidrosis, eritema, erupción, decoloración de las uñas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Movilidad disminuida, debilidad muscular, espasmos musculares, sacudidas musculares, artralgia
	Raras	Hinchazón articular, dolor inguinal, rigidez articular, dolor torácico musculoesquelético, dolor en una extremidad
Trastornos renales y urinarios	De frecuencia no conocida	Retención urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Pirexia
	Raras	Hinchazón periférico, dolor torácico no cardíaco, escalofríos, sensación de mucho calor, dolor en la zona de inyección, dolor
	De frecuencia no conocida	Falta de eficacia
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Creatinina en sangre elevada, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada
	Raras	Elevación del segmento ST de electrocardiografía, enzima hepática elevada, recuento de leucocitos elevado
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	Contusión, edema postintervención, caída
	Raras	Lesión traumática muscular, seroma, herida complicada, eritema en el lugar de incisión, dolor asociado a procedimiento terapéutico
	De frecuencia no conocida	Toxicidad sistémica por anestésicos locales (LAST)

Tabla de reacciones adversas en la población pediátrica

Las reacciones adversas asociadas con EXPAREL liposomal en pacientes pediátricos procedentes de los ensayos clínicos y la vigilancia poscomercialización se presentan a continuación en la Tabla 2, conforme a la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$) y muy raras ($< 1/10\,000$), y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas al medicamento (RAM) en niños

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Hipoestesia, parestesia, sensación de ardor, mareo, disgeusia y síncope
	De frecuencia no conocida	Somnolencia
Trastornos oculares	Frecuentes	Alteración visual, visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Hipoacusia
Trastornos cardíacos	Muy frecuentes	Taquicardia
	Frecuentes	Bradicardia
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipotensión
	Frecuentes	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea, taquipnea
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos, estreñimiento, náuseas
	Frecuentes	Dolor abdominal, diarrea, hipoestesia oral, dispepsia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Prurito
	Frecuentes	Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Sacudidas musculares
	Frecuentes	Dolor torácico musculoesquelético, dolor en una extremidad, debilidad muscular, espasmos musculares
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Dolor torácico, pirexia
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Recuperación retardada de la anestesia, seroma, caída
	De frecuencia no conocida	Toxicidad sistémica por anestésicos locales (LAST)

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas

En raras ocasiones se han recibido informes de sobredosis con EXPAREL liposomal solo o en combinación con otro anestésico local. Se pueden producir reacciones tóxicas sistémicas, que involucran principalmente el sistema nervioso central y el sistema cardiovascular tras concentraciones sanguíneas elevadas de anestésicos locales. Aproximadamente 30% de los informes de sobredosis estuvieron asociados con reacciones adversas.

Los signos y síntomas de sobredosis pueden incluir síntomas en SNC (parestesia perioral, mareo, disartria, confusión, embotamiento mental, alteraciones sensoriales y visuales, y finalmente convulsiones) y efectos cardiovasculares (que van de hipertensión y taquicardia a depresión miocárdica, hipotensión, bradicardia y asístole).

Manejo de sobredosis

Al primer signo de sobredosis de anestésico local, se debe administrar oxígeno.

El primer paso en el manejo de las convulsiones, al igual que la hipoventilación o apnea, consiste en la atención inmediata al mantenimiento de una vía aérea permeable y ventilación asistida o controlada con oxígeno, y un sistema de administración capaz de permitir presión positiva inmediata en las vías respiratorias mediante máscara. Inmediatamente después de instituidas estas medidas de ventilación, se deberá evaluar la adecuación de la circulación, teniendo en cuenta que los medicamentos utilizados para tratar las convulsiones a veces deprimen la circulación cuando se los administra por vía intravenosa. En caso de que las convulsiones persistan a pesar del soporte respiratorio adecuado, y si lo permite el estado de la circulación, se pueden administrar pequeños incrementos de un barbitúrico de acción ultra corta (como tiopental o tiamilal) o una benzodiazepina (como diazepam) por vía intravenosa. El tratamiento de soporte de la depresión circulatoria puede requerir la administración de fluidos por vía intravenosa, y si fuera apropiado, un vasopresor según lo indique la situación clínica (como efedrina para aumentar la fuerza contráctil del miocardio).

Si no se las trata de inmediato, tanto las convulsiones como la depresión cardiovascular pueden provocar hipoxia, acidosis, bradicardia, disritmias y parada cardíaca. Si se produjera parada cardíaca, se deberán instituir medidas estándar de resucitación cardiopulmonar.

Puede estar indicada la intubación endotraqueal, utilizando medicamentos, tras la administración inicial de oxígeno mediante máscara, si surgen dificultades en el mantenimiento de una vía aérea permeable o si está indicado soporte ventilatorio prolongado (asistido o controlado).

Se ha utilizado emulsión lipídica para tratar ciertos casos de sobredosis en el entorno poscomercialización.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Anestésicos, amidas, código ATC: N01BB01

Mecanismo de acción

Bupivacaína está relacionada en el aspecto químico y farmacológico con los anestésicos locales de tipo amida. Es un homólogo de la mepivacaína, y está relacionada químicamente con la lidocaína.

Los anestésicos locales bloquean la generación y la conducción de los impulsos nerviosos, presumiblemente al aumentar el umbral de excitación eléctrica del nervio, ralentizando la propagación del impulso nervioso y reduciendo la velocidad de ascenso del potencial de acción.

Efectos farmacodinámicos

La absorción sistémica de anestésicos locales produce efectos sobre el sistema cardiovascular y el sistema nervioso central. A las concentraciones sanguíneas alcanzadas con las dosis terapéuticas y vía de administración normales, los cambios en la conducción cardíaca, excitabilidad, refractariedad, contractilidad y resistencia vascular periférica son mínimos. Sin embargo, las concentraciones sanguíneas tóxicas de anestésico local deprimen la conductividad y excitabilidad cardíacas, lo que puede provocar bloqueo auriculoventricular, arritmias ventriculares y parada cardíaca, que puede ser mortal. Además, las concentraciones sanguíneas tóxicas de anestésico local deprimen la contractilidad miocárdica y provocan vasodilatación periférica, lo que lleva a una disminución del gasto cardíaco y la presión arterial.

Las concentraciones plasmáticas de bupivacaína asociadas a toxicidad pueden variar. Si bien se han notificado que concentraciones de 2000 a 4000 ng/ml desencadenan síntomas subjetivos tempranos de toxicidad por bupivacaína en SNC, se han notificado síntomas de toxicidad en niveles tan bajos como 800 ng/ml.

Eficacia clínica y seguridad

Estudios clínicos que confirman la eficacia

La eficacia de EXPAREL liposomal fue evaluada en cuatro estudios controlados a doble ciego, en los que participaron 703 pacientes con dolor agudo de moderado a severo (intensidad del dolor ≥ 4 en una escala de 0 a 10). Se evaluó el dolor agudo por 24 horas después de una cirugía de hallux valgus, 48 horas después de artroplastia total de hombro/reparación de manguito rotador y 72 horas tras hemorroidectomía y artroplastia total de rodilla. De los 703 pacientes, 352 recibieron tratamiento con EXPAREL liposomal y 351 recibieron placebo. Los pacientes eran del sexo adecuado al tipo de cirugía (relación hombres/mujeres 329/374), la media de edad era 53,4 años de edad (rango 18-88 años [23,2% (n = 163) de ≥ 65 años de edad, y 6,3% (n = 44) de ≥ 75 años de edad (es decir, de edad avanzada)]), IMC 27,9 kg/m² (rango 18,7-43,9), de raza predominantemente blanca (82,9%). El criterio de valoración primario para todos los estudios pivotaes era el área bajo la curva (AUC) de la puntuación de la intensidad del dolor. En todos los estudios se disponía de terapia de rescate para el dolor, ajustada al tipo de cirugía y a la práctica clínica al momento de la realización del estudio.

Tabla 3 Resumen de resultados de la variable clave dolor en los estudios de fase 3

Estudio / Tipo de cirugía	Dosis de EXPAREL liposomal (n) / Control (n)	Criterio de valoración primario	Diferencia de tratamiento (IC 95%)	Valor de p ^a
Resumen de resultados de la variable clave dolor en los estudios de analgesia local				
Bloqueo de campo / Hemorroidectomía	266 mg (94) / Placebo (93)	AUC NRS-R ₀₋₇₂	-61 (-90, -31)	<0,0001
Bloqueo de campo / Hallux valgus	106 mg (97) / Placebo (96)	AUC NRS-R ₀₋₂₄	-22 (-35, -10)	0,0005
Resumen de resultados de la variable clave dolor en los estudios de analgesia regional				
Bloqueo de nervio femoral/ ATR ^b	266 mg (92) / Placebo (91)	AUC NRS-R ₀₋₇₂	-96,5 (-144, -49)	<0,0001
Bloqueo de nervios en plexo braquial / ATH/RMR	133 mg (69) / Placebo (71)	AUC VAS ₀₋₄₈	-118 (-151, -84)	<0,0001

^a: Valor p de no inferioridad; b: El estudio de ATR fue un estudio combinado de fase 2 (Parte 1) y fase 3 (Parte 2); solo se muestran aquí los resultados de la fase 3.

AUC: área bajo la curva; NRS-R: escala de puntuación numérica en reposo; ATR: artroplastia total de rodilla; VAS: escala analógica visual; ATH: artroplastia total de hombro; RMR: reparación del manguito rotador; (n): cantidad de sujetos.

Tabla 4 Resumen de resultados de la variable clave opioides en los estudios de fase 3

Tipo de bloqueo / Tipo de cirugía	Dosis de EXPAREL liposomal / Control	Uso de medicamentos de rescate opioides	Sujetos sin opioides
Resumen de resultados de la variable clave relacionada con opioides en los estudios de analgesia local			
Bloqueo de campo / Hemorroidectomía	266 mg / Placebo	Media geométrica ajustada por MC: 9,9 frente a 18,2 MME (Reducción de 45% en la relación de medias geométricas ajustadas por MC a lo largo de 72 horas; p=0,0006)	Sin opioides a lo largo de 72 horas: (26/94) en el grupo de EXPAREL liposomal frente a (9/93) en el grupo de placebo (p=0,0007)

Tipo de bloqueo / Tipo de cirugía	Dosis de EXPAREL liposomal / Control	Uso de medicamentos de rescate opioides	Sujetos sin opioides
Bloqueo de campo / Hallux valgus	106 mg / Placebo	Media ajustada por MC 3,8 frente a 4,7 comprimidos (Reducción de 19% en la cantidad media de comprimidos de Percocet (5 mg oxiconona /325 mg paracetamol) utilizados en 24 horas; p=0,0077)	Sin opioides a lo largo de 24 horas: (7/97) en el grupo de EXPAREL liposomal frente a (1/96) en el grupo de placebo (p=0,040)
Resumen de resultados de la variable clave relacionada con opioides en los estudios de analgesia regional			
Bloqueo de nervio femoral ^a / ATR	266 mg / Placebo	Media geométrica ajustada por MC: 93,2 frente a 122,1 MME (Reducción de 26% en la relación de medias geométricas ajustadas por MC a lo largo de 72 horas; p=0,0016)	Ningún sujeto sin opioides a las 72 horas en ninguno de los grupos
Bloqueo de nervios en plexo braquial / ATH/RMR	133 mg / Placebo	Media ajustada por MC: 25,0 frente a 109,7 MME (Reducción de 77% en la relación de medias geométricas ajustadas por MC a lo largo de 48 horas; p<0,0001)	Sin opioides a las 48 horas: (9/69) en el grupo de EXPAREL liposomal frente a (1/71) en el grupo de placebo (p=0,008)

^a: El estudio de ATR fue un estudio combinado de fase 2 (Parte 1) y fase 3 (Parte 2).

ATR: artroplastia total de rodilla; ATH: artroplastia total de hombro; RMR: reparación del manguito rotador; MME = Métodos de momentos; MC = mínimos cuadrados.

De los 1.645 pacientes en los estudios clínicos de bloqueo de campo y bloqueo de nervios periféricos con EXPAREL liposomal, 469 pacientes tenían 65 o más años de edad, y 122 pacientes tenían 75 o más años de edad.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con EXPAREL liposomal en uno o más grupos de la población pediátrica en analgesia postquirúrgica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

La seguridad y la farmacocinética de EXPAREL cuando se utiliza como bloqueo de campo en pacientes pediátricos a partir de los 6 años de edad están respaldadas por los datos del estudio 319, un estudio de fase 3, abierto y multicéntrico para evaluar EXPAREL cuando se administra por infiltración en pacientes pediátricos de 12 a menos de 17 años de edad sometidos a cirugía de columna (Grupo 1, n = 61) y en pacientes pediátricos de 6 a menos de 12 años de edad sometidos a cirugía de columna o cirugía cardíaca (Grupo 2, n = 34). En el grupo 1, se aleatorizó a los sujetos en una relación 1:1 para recibir una dosis única de EXPAREL 4 mg/kg (dosis máxima 266 mg) o bien clorhidrato de bupivacaína 2 mg/kg (dosis máxima 175 mg). En el grupo 2, todos los sujetos recibieron una dosis única de EXPAREL 4 mg/kg (dosis máxima 266 mg). El objetivo primario del estudio era evaluar la farmacocinética de EXPAREL en niños a partir de los 6 años de edad.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

EXPAREL liposomal consiste en bupivacaína encapsulada en un sistema de administración de medicamentos liposomal multivesicular. Tras la administración, bupivacaína se libera lentamente desde los liposomas durante un periodo prolongado.

Absorción

La administración de EXPAREL liposomal da lugar a niveles plasmáticos sistémicos detectables de bupivacaína a lo largo de 96 horas tras la infiltración local, y a lo largo de 120 horas tras un bloqueo de nervios. En general, los bloqueos de nervios periféricos han mostrado niveles plasmáticos sistémicos de bupivacaína por un lapso más extendido en comparación con la infiltración local. Los niveles plasmáticos sistémicos de bupivacaína tras la administración de EXPAREL liposomal no se correlacionan con la eficacia local. La velocidad de absorción sistémica de bupivacaína depende de la dosis total de medicamento administrado, la vía de administración y la vascularidad del sitio de administración.

Las estadísticas descriptivas de los parámetros farmacocinéticos de dosis representativas de EXPAREL liposomal en bloqueo de campo y bloqueo de nervios periféricos en adultos se muestran en la Tabla 5 y la Tabla 6, respectivamente.

Tabla 5 Resumen de parámetros farmacocinéticos para bupivacaína tras la administración de dosis únicas de EXPAREL liposomal mediante bloqueo de campo en adultos

Parámetros	Administración en área quirúrgica	
	<i>Hallux valgus</i> 106 mg (8 ml)	Hemorroidectomía 266 mg (20 ml)
	(N = 26)	(N = 25)
C _{máx} (ng/ml)	166 (92,7)	867 (353)
T _{máx} (h)	2 (0,5-24)	0,5 (0,25-36)
AUC _(0-t) (h•ng/ml)	5.864 (2.038)	16.867 (7.868)
AUC _(inf) (h•ng/ml)	7.105 (2.283)	18.289 (7.569)
t _{1/2} (h)	34 (17)	24 (39)

AUC_{0-t} = área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo desde el momento 0 al momento de la última concentración cuantificable; AUC_{inf} = área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo desde el momento 0 extrapolado a infinito; C_{máx} = concentración plasmática máxima; T_{máx} = tiempo hasta C_{máx}; t_{1/2} = semivida de eliminación terminal aparente.

Tabla 6 Resumen de parámetros farmacocinéticos para bupivacaína tras la administración de dosis únicas de EXPAREL liposomal mediante bloqueo de nervios periféricos en adultos

Parámetros	Bloqueo de nervios periféricos (Cirugía)			
	Bloqueo de nervio femoral (Artroplastia total de rodilla)		Bloqueo de nervios en plexo braquial (Artroplastia total de hombro)	
	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 _{máx} (ng/ml)	282 (127)	577 (289)	209,35 (121)	460,93 (188)
T _{máx} (h)	72	72	48	49
AUC _(0-t) (h•ng/ml)	11.878 (7.870)	22.099 (11.137)	11.426,28 (7855)	28.669,07 (13.205)
AUC _(inf) (h•ng/ml)	18.452 (12.092)	34.491 (5.297)	12.654,57 (8.031)	28.774,03 (13.275)
t _{1/2} (h)	29,0 (24)	18,2 (6)	11 (4)	15 (6)

AUC_{0-t} = área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo desde el momento 0 al momento de la última concentración cuantificable; AUC_{inf} = área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo desde el momento 0 extrapolado a infinito; C_{máx} = concentración plasmática máxima; T_{máx} = tiempo hasta C_{máx}; t_{1/2} = semivida de eliminación terminal aparente.

Distribución

Con EXPAREL liposomal, bupivacaína se libera desde la matriz liposomal mediante un mecanismo complejo que involucra la reorganización de las membranas lipídicas de barrera y la subsiguiente difusión del fármaco a lo largo de un periodo extendido. Una vez que bupivacaína se ha liberado desde EXPAREL liposomal y se absorbe sistémicamente, se espera que la distribución de bupivacaína sea la misma que para cualquier formulación de solución de clorhidrato de bupivacaína.

Bupivacaína se distribuye en cierto grado a todos los tejidos del organismo, con concentraciones elevadas en órganos con gran perfusión, como hígado, pulmones, corazón y cerebro. La velocidad y el grado de difusión se rigen por el grado de unión a proteínas plasmáticas, el grado de ionización y el grado de solubilidad lipídica. Bupivacaína tiene una alta capacidad de unión a proteínas (95%), predominantemente a la α 1-glicoproteína ácida y también albúmina en concentraciones más elevadas. La unión a proteínas plasmáticas de bupivacaína depende de la concentración. Se ha comunicado en la literatura un coeficiente de extracción hepática de 0,37 para bupivacaína tras la administración intravenosa. Se ha notificado un volumen de distribución en estado estacionario de 73 l para bupivacaína.

Metabolismo

Los anestésicos locales de tipo amida, como bupivacaína, se metabolizan principalmente en el hígado, a través de la conjugación con ácido glucurónico. Bupivacaína se metaboliza en forma extensa, como lo demuestra la cantidad mínima del fármaco original en la orina. La pipecolilxilidina (PPX) es el metabolito principal de bupivacaína; aproximadamente 5% de bupivacaína se convierte en PPX. Se demostró que la enzima hepática principal en la formación de PPX es la CYP3A4 utilizando microsomas hepáticos, aunque puede que las enzimas CYP2C19 y CYP2D6 jueguen un papel menor. La hidroxilación del anillo aromático es también una vía principal de metabolización que da lugar a metabolitos menores. Se presume que los componentes lipídicos de los liposomas experimentan una vía metabólica similar a los lípidos que se presentan de manera natural.

Eliminación

El riñón es el principal órgano de excreción para la mayoría de los anestésicos locales y sus metabolitos. Solo el 6% de bupivacaína se excreta inalterada en la orina. Diversos parámetros farmacocinéticos de los anestésicos locales se pueden ver significativamente alterados por la presencia de enfermedad renal, factores que afectan el pH urinario y el flujo sanguíneo renal. Sobre la base de este conocimiento, los médicos deben ser precavidos al administrar cualquier anestésico local en los pacientes con enfermedad renal, incluido EXPAREL liposomal. A partir de modelos de farmacocinética poblacional basados en los estudios clínicos con EXPAREL liposomal, la eliminación aparente va de 22,9 l/h para estudios de infiltración de la herida a 10,6 l/h en anestesia regional, y debido a la cinética de tipo flip-flop, esto refleja la tasa de absorción.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Los perfiles farmacocinéticos de bupivacaína tras la administración de EXPAREL como bloqueo de campo en una sola dosis fueron similares en sujetos pediátricos y adultos en procedimientos quirúrgicos concordantes. En la Tabla 7 se proporciona un resumen de los parámetros farmacocinéticos de bupivacaína cuando se administró EXPAREL como bloqueo de campo en procedimientos de columna o cardiotorácicos en pacientes pediátricos a partir de los 6 años de edad.

Tabla 7 Resumen de parámetros farmacocinéticos de bupivacaína con EXPAREL y clorhidrato de bupivacaína

Nro. del estudio	Población	Fármaco del estudio (Dosis)	C _{máx} global (ng/ml)	T _{máx} global (h)	AUC _(0-t) (ng*h/ml)	AUC _(0-inf) (ng*h/ml)
			Media (DE)	Mediana (mín., máx.)	Media (DE)	Media (DE)
Procedimientos de columna						
319	Grupo 1: 12 a <17 años de edad (N = 16)	EXPAREL 4 mg/kg	357 (121)	1,1 (0,3; 26,1)	9.043 (3.763)	14.246 (9.119)
	Grupo 1: 12 a <17 años de edad (N = 15)	Bupivacaína 2 mg/kg	564 (321)	0,9 (0,3; 2,5)	5.233 (2.538)	5.709 (3.282)
	Grupo 2: 6 a <12 años de edad (N = 2)	EXPAREL 4 mg/kg	320 (165)	7,4 (2,4; 12,3)	10.250 (5.957)	11.570 (7.307)
		Procedimientos cardiotorácicos				
319	Grupo 2: 6 a <12 años de edad (N = 21)	EXPAREL 4 mg/kg	447 (243)	22,7 (0,2; 54,5)	16.776 (7.936)	26.164 (28.038)

Pacientes de edad avanzada

En modelos de farmacocinética poblacional basados en estudios clínicos de bloqueo de nervios e infiltración en heridas, se observó una disminución de aproximadamente 29% en la eliminación en los pacientes de edad avanzada, que no se consideró clínicamente relevante.

Insuficiencia hepática

Varios parámetros farmacocinéticos de los anestésicos locales se pueden ver significativamente alterados por la presencia de enfermedad hepática. Un estudio de la administración de EXPAREL liposomal en pacientes con enfermedad hepática leve a moderada encontró que no se requiere un ajuste de la dosis en estos pacientes. Sin embargo, en función de lo que se conoce sobre los anestésicos locales de tipo amida como bupivacaína, los médicos deben considerar que los pacientes con patologías hepáticas, especialmente aquellos con enfermedad hepática severa, pueden ser más susceptibles a las toxicidades potenciales de los anestésicos locales de tipo amida.

Insuficiencia renal

Los análisis farmacocinéticos poblacionales sobre datos de estudios clínicos para EXPAREL liposomal en contextos de bloqueo de nervios no indicaron ningún efecto de la insuficiencia renal leve o moderada. EXPAREL liposomal no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Farmacocinética poblacional

Sobre la base del análisis farmacocinético poblacional para bloqueo de nervios periféricos, la edad, el sexo, el peso corporal y la raza no tuvieron ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de EXPAREL liposomal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han hecho estudios de largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinógeno de bupivacaína. No se ha determinado el potencial mutágeno de bupivacaína.

Bupivacaína atraviesa la placenta. Bupivacaína produjo toxicidad para el desarrollo al ser administrada por vía subcutánea a ratas y conejas preñadas en dosis clínicamente relevantes. Se observó un aumento de las muertes embrionofetales en los conejos, y una disminución de la supervivencia de las crías en las ratas. No se ha determinado el efecto de bupivacaína sobre la fertilidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Dierucoilfosfatidilcolina (DEPC)
Dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG)
Colesterol para uso parenteral
Tricaprilina
Cloruro de sodio
Ácido fosfórico
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no se debe mezclar con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

EXPAREL liposomal no se debe diluir con agua ni con otros agentes hipotónicos, ya que provocaría la disrupción de las partículas liposomales.

Los antisépticos tópicos, como la povidona yodada, han demostrado una potente interacción con EXPAREL liposomal cuando se mezclan las soluciones. Esto se debe a la naturaleza tensoactiva de los antisépticos que interactúan con lípidos. Sin embargo, si se aplican antisépticos tópicos en la superficie de la piel y se los deja secar antes de la administración local de EXPAREL liposomal, no se esperan interacciones en la práctica clínica normal (ver sección 4.5).

6.3 Periodo de validez

Viales cerrados: 2 años.

Tras la primera apertura

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de EXPAREL liposomal retirado de los viales y transferido a jeringas de polipropileno por 48 horas si se conserva en nevera (entre 2 °C y 8 °C), o por 6 horas si se conserva a temperatura ambiente (menos de 25 °C).

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar de inmediato. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes de la administración son responsabilidad del usuario, y no deben exceder las 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C, salvo que la apertura haya tenido lugar en condiciones de asepsia controladas y validadas.

Tras la dilución

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de EXPAREL liposomal mezclado con otras formulaciones de bupivacaína por 24 horas a temperatura ambiente (menos de 25 °C). Mezclado con 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio o solución de Ringer lactato, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso por 4 horas si se conserva en nevera (2 °C a 8 °C) y a temperatura ambiente (menos de 25 °C). Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de dilución impida el riesgo de contaminación microbiana, el medicamento se debe utilizar de inmediato. Si no se lo utiliza de inmediato, los tiempos y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Viales cerrados: Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Los viales cerrados también se pueden conservar a temperatura ambiente (menos de 25 °C) por un máximo de 30 días. Los viales no se deben volver a refrigerar.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio tipo I para un solo uso, de 10 ml o 20 ml, con tapón de goma butílica gris con faz de etileno-tetrafluoroetileno y sello de seguridad desprendible de tipo «flip-tear-up» de aluminio/polipropileno.

Disponible en envases de 4 o 10 viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los viales de EXPAREL liposomal están previstos exclusivamente para un solo uso.

Se deberán inspeccionar visualmente los viales de EXPAREL liposomal antes de la administración. Se los debe invertir suavemente varias veces para volver a suspender las partículas en la dispersión inmediatamente antes de retirar el medicamento del vial.

EXPAREL liposomal se debe administrar con una aguja de calibre 25 o superior para mantener la integridad estructural de las partículas liposomales de bupivacaína.

Se puede administrar EXPAREL liposomal en la dispersión lista para usar o diluido en una concentración de hasta 0,89 mg/ml (es decir, dilución 1:14 en volumen) con solución 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio o solución de Ringer lactato.

El volumen medio infiltrado en los procedimientos de columna en el Estudio 319 (31 cm x 2 lados x 3 capas / infiltración de 1,5 ml cada 1 cm) fue de 124 ml. El volumen medio infiltrado en los procedimientos cardíacos en el Estudio 319 (13 cm x 2 lados x 3 capas / infiltración de 1,5 ml cada 1 cm) fue de 52 ml.

Se puede administrar clorhidrato de bupivacaína (formulaciones de liberación inmediata) simultáneamente en la misma jeringa, siempre que la relación de la dosis en miligramos de la solución de clorhidrato de bupivacaína con respecto a EXPAREL liposomal no exceda 1:2. La cantidad total de clorhidrato de bupivacaína y EXPAREL liposomal administrada conjuntamente no debe exceder 400 mg equivalentes de clorhidrato de bupivacaína en adultos. La cantidad de bupivacaína en EXPAREL liposomal se expresa como base libre de bupivacaína; por lo tanto, al calcular la dosis total de bupivacaína para administración conjunta, la cantidad de bupivacaína de EXPAREL liposomal se debe convertir al equivalente de clorhidrato de bupivacaína, multiplicando la dosis de EXPAREL liposomal por un factor de 1,128.

Si se prepara una combinación de EXPAREL liposomal con bupivacaína o solución salina, o ambas, el orden en el que se combinan los componentes no tiene importancia.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1489/001

EU/1/20/1489/002

EU/1/20/1489/003

EU/1/20/1489/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 16/noviembre/2020

Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml dispersión inyectable de liberación prolongada
bupivacaína

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de 10 ml de dispersión inyectable de liberación prolongada contiene 133 mg de bupivacaína.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene además dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), dietilcoilfosfatidilcolina (DEPC), colesterol para uso parenteral, tricaprilina, cloruro de sodio, ácido fosfórico y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión inyectable de liberación prolongada

4 viales x 10 ml

10 viales x 10 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vial para un solo uso.

Infiltración/vía perineural

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

Consultar en el prospecto la información sobre validez después de la primera apertura e información adicional sobre conservación.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml dispersión inyectable de liberación prolongada
bupivacaína
infiltración/vía perineural

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

133 mg/10 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml dispersión inyectable de liberación prolongada
bupivacaína

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de 20 ml de dispersión inyectable de liberación prolongada contiene 266 mg de bupivacaína.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene además: dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), dierucoilfosfatidilcolina (DEPC), colesterol para uso parenteral, tricaprilina, cloruro de sodio, ácido fosfórico y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión inyectable de liberación prolongada

4viales x 20 ml

10viales x 20 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vial para un solo uso

Infiltración/vía perineural

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera. No congelar.

Consultar en el prospecto la información sobre validez después de la primera apertura e información adicional sobre conservación.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml dispersión inyectable de liberación prolongada
bupivacaína
infiltración/vía perineural

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

266 mg/20 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml dispersión inyectable de liberación prolongada EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml dispersión inyectable de liberación prolongada bupivacaína

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es EXPAREL liposomal y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que se le administre EXPAREL liposomal
3. Cómo se le administrará EXPAREL liposomal
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de EXPAREL liposomal
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es EXPAREL liposomal y para qué se utiliza

EXPAREL liposomal es un anestésico local que contiene el principio activo bupivacaína.

EXPAREL liposomal se utiliza en pacientes adultos para reducir el dolor en una parte específica del cuerpo después de una cirugía (por ejemplo cirugía articular de rodilla u hombro).

EXPAREL liposomal se utiliza además en adultos y niños a partir de los 6 años de edad para reducir el dolor en heridas de tamaño pequeño a mediano después de una cirugía.

2. Qué necesita saber antes de que se le administre EXPAREL liposomal

NO se le deberá administrar este medicamento:

- si es alérgico a bupivacaína (u otros anestésicos locales similares) o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6 de este prospecto).
- si está embarazada y necesita que se le inyecte un anestésico local en la parte superior de la vagina junto al cuello del útero. Bupivacaína puede dañar gravemente al niño por nacer si se utiliza con este fin.
- en un vaso sanguíneo ni en las articulaciones.

Advertencias y precauciones

EXPAREL liposomal no se debe utilizar en cirugías mayores de abdomen, vasos sanguíneos o tórax.

Consulte a su médico o enfermero antes de que se le administre EXPAREL liposomal:

- si tiene un problema cardíaco;
- si tiene problemas hepáticos o renales.

El uso de EXPAREL liposomal puede provocar una pérdida temporaria de sensibilidad o movimiento. Puede que sienta una diferencia en su capacidad de sentir cosas o moverse normalmente por hasta 5 días después de la administración del medicamento.

En ocasiones se han notificado las siguientes condiciones con el uso de otros anestésicos locales:

- Reacciones alérgicas

En casos raros se pueden producir reacciones alérgicas después de la administración de cualquier anestésico local. Los signos de reacciones alérgicas a los que se debe prestar atención incluyen: urticaria o erupción cutánea, hinchazón alrededor de los ojos, del rostro, los labios, la boca o la garganta; falta de aire o dificultad para respirar; sensación de mareo o desvanecimiento, o fiebre. **Busque atención médica de inmediato** si advierte cualquiera de estos síntomas tras la administración de EXPAREL liposomal, ya que en casos raros estas reacciones se pueden tornar potencialmente mortales (ver también la sección 4 de este prospecto).

- Afecciones neurológicas

A veces también se puede producir toxicidad del sistema nervioso central. Los signos tempranos pueden incluir: inquietud, ansiedad, dificultad para hablar, vahídos, ganas de vomitar (náuseas) o vómitos, adormecimiento y hormigueo en la boca y labios, sabor metálico, acúfenos (es decir, zumbidos en los oídos), mareo, visión borrosa, temblores o sacudidas, depresión, adormecimiento. **Busque atención médica de inmediato** si advierte cualquiera de estos síntomas tras la administración de EXPAREL liposomal. Las reacciones adversas más graves por una administración excesiva de bupivacaína incluyen convulsiones, pérdida del conocimiento y ataque cardíaco (ver también la sección 4 de este prospecto).

- Afecciones cardiovasculares

A veces también se pueden producir afecciones cardiovasculares tras el uso de anestésicos locales. Los signos a los que se debe prestar atención incluyen: latidos anormales o irregulares, baja presión arterial, desvanecimiento, mareo o vahídos, fatiga (cansancio), falta de aire o dolor en el pecho. A veces también se puede producir ataque cardíaco. **Busque atención médica de inmediato** si advierte cualquiera de estos síntomas tras la administración de EXPAREL liposomal (ver también la sección 4 de este prospecto).

- Metahemoglobinemia

La metahemoglobinemia es un trastorno de la sangre que afecta los glóbulos rojos. Esta condición se puede presentar de inmediato o unas pocas horas después de utilizar anestésicos locales. Los signos y síntomas a los que se debe prestar atención incluyen: piel pálida o grisácea/azulada, falta de aire, sensación de mareo o desvanecimiento, confusión, palpitaciones o dolor en el pecho. **Busque atención médica de inmediato** si advierte cualquiera de estos síntomas tras la administración de EXPAREL liposomal. A veces la metahemoglobina puede provocar síntomas más graves, como latidos cardíacos irregulares, convulsiones, coma, e incluso la muerte (ver también la sección 4 de este prospecto).

- Condrólisis

Se ha advertido condrólisis (degeneración del cartílago en las articulaciones óseas) en pacientes que han recibido una perfusión intraarticular de anestésicos locales. EXPAREL liposomal no se debe utilizar para perfusión intraarticular.

Niños y adolescentes

EXPAREL liposomal no está indicado para el uso en niños menores de 6 años de edad para reducir el dolor en heridas de tamaño pequeño o mediano después de una cirugía. Este medicamento no ha sido estudiado en este grupo de edad.

EXPAREL liposomal no está indicado para el uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad para reducir el dolor en una parte específica del cuerpo después de una cirugía (como cirugía articular en la rodilla o en el hombro). Este medicamento no ha sido estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y EXPAREL liposomal

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento.

La toma conjunta de ciertos medicamentos puede ser nociva. En particular, informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes:

- Nitratos/nitritos: medicamentos utilizados para relajar los vasos sanguíneos y mejorar el flujo sanguíneo, principalmente en cardiopatías, como la nitroglicerina, nitroprusiato, óxido nítrico, óxido nitroso;
- Anestésicos locales: benzocaína, lidocaína, bupivacaína, mepivacaína, tetracaína, prilocaína, procaína, articaína, ropivacaína;
- Antiarrítmicos: medicamentos utilizados para tratar el ritmo cardíaco irregular (arritmia), como lidocaína y mexiletina;
- Medicamentos oncológicos: ciclofosfamida, flutamida, rasburicasa, isofamida, hidroxurea;
- Antibióticos: dapsona, sulfonamidas, nitrofurantoína, ácido para-aminosalicílico;
- Antimaláricos: cloroquina, primaquina, quinina;
- Anticonvulsivantes: fenitoína, valproato sódico, fenobarbital;
- Otros medicamentos: acetaminofén (paracetamol), metoclopramida (para problemas estomacales y antinauseoso), sulfasalazina (para condiciones inflamatorias), povidona yodada (antiséptico tópico).

Si tiene dudas sobre cualquiera de estos medicamentos, pregúntele a su médico.

Embarazo y lactancia

No se recomienda utilizar EXPAREL liposomal en embarazadas ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o enfermero antes de que se le administre este medicamento.

EXPAREL liposomal pasa a la leche materna en niveles muy bajos, y podría provocar reacciones adversas graves a su hijo. Consulte a su médico antes de amamantar a su bebé. El médico decidirá si debe dejar de amamantar al niño o si no se le debe administrar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

EXPAREL liposomal puede afectar su capacidad de sentir cosas o moverse normalmente por hasta 5 días después de la administración del medicamento. No debe conducir ni usar herramientas o máquinas si tiene alguna de estas reacciones adversas.

EXPAREL liposomal contiene sodio

Este medicamento contiene 21 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial de 10 ml, y 42 mg en cada vial de 20 ml. Esto equivale al 1,1% y 2,1%, respectivamente, de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

3. Cómo se le administrará EXPAREL liposomal

Su médico le administrará EXPAREL liposomal durante su cirugía.

Su médico decidirá la dosis recomendada que se le administrará. Dependerá del tipo de alivio del dolor que necesite, y del área del cuerpo donde se le vaya a inyectar el medicamento. También dependerá del tamaño del área quirúrgica y de su condición física.

EXPAREL liposomal se le administrará en forma de inyección. Su médico le inyectará EXPAREL liposomal en uno de los siguientes lugares:

- el sitio de la cirugía;
- cerca de los nervios que llegan al área del cuerpo donde se ha hecho la cirugía.

Si se le administra más EXPAREL liposomal del que debiera

EXPAREL liposomal está previsto para ser utilizado por médicos entrenados, que le controlarán la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria y el estado de conciencia, y lo vigilarán para identificar cualquier signo de haber recibido una cantidad excesiva de bupivacaína tras la administración de EXPAREL liposomal.

Busque atención médica de inmediato si advierte cualquiera de las reacciones adversas que aparecen a continuación tras la administración de EXPAREL liposomal (ver también la sección 4 de este prospecto). Estos son signos de haber recibido una cantidad excesiva de bupivacaína.

- convulsiones;
- pérdida del conocimiento;
- sensación de inquietud o ansiedad;
- dificultad para hablar;
- sensación de mareo o vahídos;
- náuseas o vómitos;
- adormecimiento y hormigueo de la boca o los labios;
- alteraciones en la visión, la audición o el gusto;
- temblores o sacudidas;
- sensación de adormecimiento, confusión o de no estar plenamente alerta;
- aumento o disminución de la presión arterial;
- aumento o disminución de la frecuencia cardíaca.

Si olvidó una dosis de EXPAREL liposomal

Es improbable que olvide una dosis. Su médico le administrará EXPAREL liposomal una sola vez (durante su cirugía).

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Busque atención médica de inmediato si presenta cualquiera de las siguientes reacciones adversas graves que han sido comunicadas con el uso de otros anestésicos locales (ver sección 2):

- latidos cardíacos anormales o irregulares, presión arterial baja, desvanecimiento, mareo o vahídos, fatiga, falta de aire, dolor en el pecho, parada cardíaca (síntomas de reacción cardiovascular).
- inquietud, ansiedad, dificultad para hablar, vahídos, ganas de vomitar (náuseas) o vómitos, adormecimiento u hormigueo en la boca y labios, sabor metálico, acúfenos (es decir, zumbidos en los oídos), mareo, visión borrosa, temblores o sacudidas, depresión, adormecimiento, convulsiones (síntomas de reacción en el sistema nervioso central)
- urticaria o erupción cutánea, hinchazón alrededor de los ojos, del rostro, los labios, la boca o la garganta; falta de aire o dificultad para respirar, latidos rápidos del corazón, náuseas, vómitos, sensación de mareo o desvanecimiento, o fiebre (síntomas de reacción alérgica).
- piel pálida o grisácea/azulada, falta de aire, sensación de mareo o desvanecimiento, confusión, palpitaciones, dolor en el pecho, latidos cardíacos irregulares, convulsiones o coma (síntomas de metahemoglobinemia).

Otros efectos adversos pueden incluir:

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- distorsión del sentido del gusto;
- estreñimiento;
- náuseas o vómitos;
- pérdida de sensibilidad en la boca.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

- sensación de calor;
- tendencia a desarrollar hematomas o caídas;
- resultados anormales en los análisis de sangre;
- dolor en las articulaciones;
- disminución de la movilidad o movimientos corporales involuntarios/incontrolados;
- lesión, dolor, espasmos, sacudidas o debilidad en los músculos;
- ardor;
- dolor de cabeza;
- pérdida de sensibilidad;
- picor o irritación en la piel.

Raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas):

- molestia abdominal, inflamación o indigestión;
- diarrea;
- boca seca, dificultad o dolor al tragar;
- picor dentro de la boca;
- exceso de saliva en la boca;
- escalofríos;
- dolor (en el abdomen, sitio de la herida, músculos, ingles, manos o pies);
- hinchazón en los tobillos, pies, piernas o articulaciones;
- rigidez en las articulaciones;
- anomalías en el ECG;
- expulsión de sangre fresca por el ano, por lo general con las heces;
- sensación de cansancio;
- parálisis parcial;
- dificultad para respirar;

- enrojecimiento de la piel o alrededor del sitio de la herida;
- complicaciones (por ej., enrojecimiento, hinchazón, dolor) en el sitio de la herida;
- sudoración excesiva;
- decoloración de las uñas.

De frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- imposibilidad de orinar (es decir, de vaciar total o parcialmente la vejiga);
- EXPAREL liposomal no hace efecto.

Algunos de los efectos adversos precedentes se pueden observar con más frecuencia en niños y adolescentes a partir de los 6 años de edad.

Otros efectos adversos observados en niños y adolescentes a partir de los 6 años de edad

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- anemia

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- parestesia (sensación de hormigueo o pinchazos);
- pérdida de audición;
- respiración rápida;
- recuperación retardada de la anestesia.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de EXPAREL liposomal

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

EXPAREL liposomal también se puede conservar a temperatura ambiente (menos de 25 °C) por un máximo de 30 días, en viales sellados y cerrados. Los viales no se deben volver a refrigerar.

Tras la primera apertura

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de EXPAREL liposomal retirado de los viales y transferido a jeringas de polipropileno por 48 horas si se conserva en nevera (entre 2 °C y 8 °C), o por 6 horas si se conserva a temperatura ambiente (menos de 25 °C). Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar de inmediato. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes de la administración son responsabilidad del usuario, y no deben exceder las 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C, salvo que la apertura haya tenido lugar en condiciones de asepsia controladas y validadas.

Tras la dilución

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de EXPAREL liposomal mezclado con otras formulaciones de bupivacaína por 24 horas a temperatura ambiente (menos de 25 °C). Mezclado con 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio o solución de Ringer lactato, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso por 4 horas si se conserva en nevera (2 °C a 8 °C) y a temperatura ambiente (menos de 25 °C). Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de dilución impida el riesgo de contaminación microbiana, el medicamento se debe utilizar de inmediato. Si no se lo utiliza de inmediato, los tiempos y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de EXPAREL liposomal

El principio activo es bupivacaína. Cada ml contiene 13,3 mg de bupivacaína liposomal en una dispersión inyectable de liberación prolongada.

Cada vial de 10 ml de dispersión de liberación prolongada contiene 133 mg de bupivacaína como base libre.

Cada vial de 20 ml de dispersión de liberación prolongada contiene 266 mg de bupivacaína como base libre.

Los demás componentes son diéucilfosfatidilcolina (DEPC), dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), colesterol para uso parenteral, tricaprilina, cloruro de sodio, ácido fosfórico y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

EXPAREL liposomal es una dispersión inyectable de liberación prolongada de color blanco a blanquecino.

Se presenta en viales de vidrio para un solo uso, de 10 ml o 20 ml, con tapón de goma butílica gris con faz de etileno-tetrafluoroetileno y sello de seguridad desprendible de tipo «flip-tear-up» de aluminio/polipropileno.

Cada envase contiene 4 viales o 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

K32 YD60
Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

Fecha de la última revisión de este prospecto

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Importante: Sírvase consultar la ficha técnica/resumen de las características del producto antes de usar el medicamento.

Cada vial de EXPAREL liposomal es exclusivamente para un solo uso.

Los viales cerrados de EXPAREL liposomal se deben conservar refrigerados entre 2 °C y 8 °C. EXPAREL liposomal no se debe congelar.

Los viales sellados y cerrados de EXPAREL liposomal también se pueden conservar a temperatura ambiente (menos de 25 °C) por un máximo de 30 días. Los viales no se deben volver a refrigerar.

Tras la primera apertura

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de EXPAREL liposomal retirado de los viales y transferido a jeringas de polipropileno por 48 horas si se conserva en nevera (entre 2 °C y 8 °C), o por 6 horas si se conserva a temperatura ambiente (menos de 25 °C). Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar de inmediato. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes de la administración son responsabilidad del usuario, y no deben exceder las 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8 °C, salvo que la apertura haya tenido lugar en condiciones de asepsia controladas y validadas.

Tras la dilución

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de EXPAREL liposomal mezclado con otras formulaciones de bupivacaína por 24 horas a temperatura ambiente (menos de 25 °C). Mezclado con 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio o solución de Ringer lactato, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso por 4 horas si se conserva en nevera (2 °C a 8 °C) y a temperatura ambiente (menos de 25 °C). Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de dilución impida el riesgo de contaminación microbiana, el medicamento se debe utilizar de inmediato. Si no se lo utiliza de inmediato, los tiempos y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

Se deberán inspeccionar visualmente los viales de EXPAREL liposomal antes de la administración. Se debe invertir suavemente los viales para volver a suspender las partículas en la dispersión inmediatamente antes de retirar el medicamento del vial. Si el contenido del vial se ha asentado, puede que sea necesario invertir el vial varias veces.

EXPAREL liposomal está previsto exclusivamente para la administración en dosis única. La dosis máxima no debe exceder los 266 mg (20 ml). La dosis recomendada para infiltración local se basa en el tamaño del sitio quirúrgico, el volumen requerido para abarcar el área y los factores individuales del paciente que pudieran afectar la seguridad de un anestésico local de tipo amida (ver sección 4.2 en la ficha técnica).

Se puede administrar EXPAREL liposomal en la dispersión lista para usar o diluido en una concentración de hasta 0,89 mg/ml (es decir, dilución 1:14 en volumen) con solución 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio o solución de Ringer lactato. EXPAREL liposomal no se debe mezclar con ningún otro medicamento, ni diluirse con agua ni con otros agentes hipotónicos, ya que provocaría la disrupción de las partículas liposomales.

EXPAREL liposomal es una preparación liposomal, y no se debe utilizar en forma intercambiable con ninguna otra formulación de bupivacaína. Se puede administrar clorhidrato de bupivacaína (formulaciones de liberación inmediata) y EXPAREL liposomal simultáneamente en la misma jeringa, siempre que la relación de la dosis en miligramos de la solución de bupivacaína con respecto a EXPAREL liposomal no exceda 1:2. La cantidad total de clorhidrato de bupivacaína y EXPAREL liposomal administrada conjuntamente no debe exceder 400 mg equivalentes de clorhidrato de bupivacaína en adultos. La cantidad de bupivacaína en EXPAREL liposomal se expresa como base libre de bupivacaína; por lo tanto, al calcular la dosis total de bupivacaína para administración conjunta, la cantidad de bupivacaína de EXPAREL liposomal se debe convertir al equivalente de clorhidrato de bupivacaína, multiplicando la dosis de EXPAREL liposomal por un factor de 1,128.

Se aconseja precaución al administrar EXPAREL liposomal y clorhidrato de bupivacaína en forma conjunta, particularmente si se administra en áreas altamente vascularizadas, donde se espera una absorción sistémica más elevada (ver sección 4.4 de la ficha técnica).

Se puede administrar EXPAREL liposomal después de administrar lidocaína tras una espera de 20 minutos o más.

Cuando se aplica un antiséptico tópico como povidona yodada, se debe dejar secar el sitio antes de administrar EXPAREL liposomal. No se debe dejar que EXPAREL liposomal entre en contacto con antisépticos como povidona yodada en solución.

EXPAREL liposomal se debe inyectar lentamente (por lo general 1 a 2 ml por inyección) utilizando una aguja de calibre 25 o superior. Durante la administración se deberá aspirar el sitio quirúrgico con frecuencia, cuando resulte clínicamente adecuado, para verificar si hay sangre y minimizar el riesgo de una inyección intravascular involuntaria.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.