

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml dispersão injetável de libertação prolongada  
EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml dispersão injetável de libertação prolongada

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém 13,3 mg de bupivacaína em dispersão lipossómica multivesicular.

Cada frasco para injetáveis de 10 ml de dispersão injetável de libertação prolongada contém 133 mg de bupivacaína.

Cada frasco para injetáveis de 20 ml de dispersão injetável de libertação prolongada contém 266 mg de bupivacaína.

### Excipiente(s) com efeito conhecido

- Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 21 mg de sódio.
- Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 42 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispersão injetável de libertação prolongada.

Dispersão lipossómica aquosa branca a esbranquiçada.

A dispersão injetável de libertação prolongada possui um pH entre 5,8 e 7,8 e é isotónica (260 -330 mOsm/kg).

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

EXPAREL liposomal é indicado (ver secção 5.1):

- em adultos como um bloqueio do plexo braquial ou nervo femoral para o tratamento da dor pós-operatória.
- em adultos e crianças com idade igual ou superior a 6 anos como um bloqueio de campo para o tratamento da dor pós-operatória somática de feridas cirúrgicas pequenas a médias.

### 4.2 Posologia e modo de administração

EXPAREL liposomal deve ser administrado num cenário em que pessoal qualificado e equipamento de reanimação adequado estejam disponíveis para tratar prontamente doentes que mostrem evidências de toxicidade neurológica ou cardíaca.

### Posologia

A dose recomendada de EXPAREL liposomal em adultos e crianças com idade igual ou superior a 6 anos baseia-se nos seguintes fatores:

- Tamanho do local cirúrgico
- Volume necessário para cobrir a área

- Fatores individuais do doente

Uma posologia máxima de 266 mg (20 ml de medicamento não diluído) não pode ser excedida.

*Bloqueio de campo (infiltração em redor de ferimentos cirúrgicos de pequenas e médias dimensões)*

- Em doentes submetidos a uma cirurgia do joanete, foi administrado um total de 106 mg (8 ml) de EXPAREL liposomal, com 7 ml infiltrados nos tecidos circundantes da osteotomia e 1 ml infiltrado no tecido subcutâneo.
- Em doentes submetidos a uma hemorroidectomia, um total de 266 mg (20 ml) de EXPAREL liposomal foi diluído em 10 ml de solução salina normal, para obter um total de 30 ml, dividido em seis alíquotas de 5 ml, injetadas ao visualizar o esfíncter anal como o mostrador de um relógio e infiltrando-se lentamente uma alíquota em cada um dos números pares para produzir um bloqueio de campo.
- Em doentes pediátricos com idade igual e superior a 6 anos, EXPAREL liposomal deve ser administrado numa dose de 4 mg/kg (a dose máxima não pode exceder 266 mg). EXPAREL liposomal pode ser administrado “tal como é” ou expandido com solução salina normal (0,9 %) para aumentar o volume até uma concentração final de 0,89 mg/ml (isto é, 1:14 de diluição por volume). O volume de expansão total dependerá do comprimento da incisão. São fornecidos exemplos na secção 6.6.

*Bloqueio de nervos periféricos (femoral e plexo braquial)*

- Em doentes submetidos a uma artroplastia total do joelho (TKA), um total de 266 mg (20 ml) de EXPAREL liposomal foi administrado como um bloqueio do nervo femoral.
- Em doentes submetidos a uma artroplastia total do ombro ou reparação do manguito rotador, um total de 133 mg (10 ml) de EXPAREL liposomal diluído em 10 ml de solução salina normal, para obter um volume total de 20 ml, foi administrado como um bloqueio do plexo braquial.

Coadministração com outros anestésicos locais

Os efeitos tóxicos dos anestésicos locais são aditivos e a sua coadministração, tendo em conta a dose do anestésico local e o extenso perfil farmacocinético de EXPAREL liposomal, deve ser realizada com precaução, incluindo a monitorização de efeitos neurológicos e cardiovasculares relacionados com a toxicidade sistémica do anestésico local. Ver secção 4.5.

EXPAREL liposomal é uma preparação lipossómica e não deve ser substituída indiferentemente por quaisquer outras formulações de bupivacaína. O cloridrato de bupivacaína (formulações de libertação imediata) e EXPAREL liposomal podem ser administrados em simultâneo na mesma seringa, desde que a razão da dose de miligramas de solução de bupivacaína e EXPAREL liposomal não exceda 1:2. Se preparar a mistura, a quantidade total de bupivacaína usada (EXPAREL liposomal + cloridrato de bupivacaína) não deve exceder os 400 mg equivalentes de cloridrato de bupivacaína em adultos. Para mais informações, ver secção 4.4.

Populações especiais

*Doentes idosos (65 anos de idade ou mais)*

Deve ter-se precaução na seleção da dose de EXPAREL liposomal em doentes idosos porque a bupivacaína é conhecida por ser substancialmente excretada pelos rins, e o risco de reações tóxicas à bupivacaína pode ser maior em doentes com função renal comprometida. Não é necessário qualquer ajuste posológico; mas não pode ser descartada uma maior sensibilidade de alguns indivíduos mais velhos (ver secções 5.1 e 5.2).

O risco de quedas pode aumentar nos doentes idosos.

### *Compromisso renal*

A bupivacaína ou os seus metabolitos são conhecidos por serem substancialmente excretados pelos rins, e o risco de reações tóxicas pode ser maior em doentes com uma função renal comprometida. A função renal comprometida deve ser tida em consideração, quando se proceder à seleção da dose de EXPAREL liposomal (ver secções 4.4 e 5.2).

### *Compromisso hepático*

A bupivacaína é metabolizada pelo fígado. Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro (classificação de Child Pugh 5-6) ou compromisso hepático moderado (classificação de Child Pugh 7-9). Não existem dados suficientes para recomendar o uso de EXPAREL liposomal em doentes com compromisso hepático grave (classificação de Child-Pugh  $\geq 10$ ) (ver secções 4.4 e 5.2).

### *População pediátrica*

EXPAREL liposomal pode ser administrado a doentes pediátricos com idade igual e superior a 6 anos numa dose de 4 mg/kg (a dose máxima não pode exceder 266 mg) para utilizar como um bloqueio de campo para o tratamento da dor pós-operatória somática de feridas cirúrgicas pequenas a médias.

A segurança e eficácia de EXPAREL liposomal não foram ainda estabelecidas para administração como um bloqueio de campo em crianças com idades compreendidas entre 1 e menos de 6 anos ou como um bloqueio do nervo em crianças com idades compreendidas entre 1 e menos de 18 anos. Não existem dados disponíveis.

EXPAREL liposomal não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 1 ano porque os recém-nascidos e lactentes têm uma capacidade reduzida de metabolizar os anestésicos devido a um sistema hepático imaturo.

### Modo de administração

EXPAREL liposomal destina-se apenas a administração por infiltração ou via perineural.

EXPAREL liposomal destina-se apenas a administração de dose única.

EXPAREL liposomal deve ser injetado lentamente (geralmente 1 a 2 ml por injeção) com aspiração frequente, quando clinicamente apropriado, para verificar a presença de sangue e minimizar o risco de injeção intravascular inadvertida.

EXPAREL liposomal destina-se a ser administrado com uma agulha de 25 Gauge ou de maior diâmetro para manter a integridade estrutural das partículas lipossomais da bupivacaína.

Para instruções acerca da preparação do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

## **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Hipersensibilidade aos medicamentos anestésicos locais do tipo amida.
- Anestesia obstétrica de bloqueio paracervical devido ao risco de bradicardia ou morte fetais.
- Administração intravascular.
- Administração intra-articular (ver secção 4.4).

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

A eficácia e segurança não foram estabelecidas em grandes cirurgias abdominais, vasculares e torácicas.

### Toxicidade sistémica dos anestésicos locais (LAST)

Como existe um potencial risco de reações adversas graves potencialmente fatais associadas à administração da bupivacaína, qualquer medicamento contendo bupivacaína deve ser administrado num cenário em que pessoal qualificado e equipamento estejam disponíveis para tratar prontamente doentes que mostrem evidências de toxicidade neurológica ou cardíaca.

Deve ser realizada uma monitorização cuidadosa e constante dos sinais vitais cardiovasculares e respiratórios (adequabilidade da ventilação) e do estado de consciência do doente após injeção de bupivacaína. Inquietude, ansiedade, discurso incoerente, atordoamento, dormência e formigamento na boca e nos lábios, sabor metálico, acufeno, tonturas, visão enevoada, tremores, contrações, depressão ou sonolência podem ser sinais de alerta precoces de toxicidade do sistema nervoso central.

As concentrações sanguíneas tóxicas dos anestésicos locais deprimem a condutividade e excitabilidade cardíacas, o que pode levar a bloqueio atrioventricular, arritmia ventricular e paragem cardíaca, que pode ser fatal. Além disso, as concentrações sanguíneas tóxicas dos anestésicos locais deprimem a contratilidade do miocárdio e causam vasodilatação periférica, levando a um débito cardíaco e tensão arterial diminuídos.

As emergências agudas, devido a toxicidade neurológica ou cardiovascular dos anestésicos locais, são geralmente relacionadas com as concentrações plasmáticas elevadas detetadas durante o uso terapêutico de anestésicos locais ou devido a injeção intravascular inadvertida de solução anestésica local (ver secções 4.3 e 4.9).

A injeção de múltiplas doses de bupivacaína e outros medicamentos contendo amida pode causar aumentos significativos nas concentrações plasmáticas com cada dose repetida, devido à lenta acumulação da substância ativa ou dos seus metabolitos ou devido à lenta degradação metabólica. A tolerância a elevadas concentrações no sangue varia com o estado do doente.

Foram observados potenciais casos de LAST no cenário de pós-comercialização. Apesar de a maioria com um tempo registado até ao início ter sido observado em menos de 1 hora após a administração de EXPAREL liposomal, foi notificado um pequeno número com um tempo até ao início superior a 24 horas. Não foi encontrada qualquer correlação de casos de potencial LAST com procedimentos cirúrgicos ou via de administração com EXPAREL liposomal, mas a administração repetida de EXPAREL liposomal, sobredosagem ou uso concomitante com outros anestésicos locais pode aumentar o risco de LAST (ver secção 4.5).

### Efeitos neurológicos

As reações do sistema nervoso central são caracterizadas por excitação e/ou depressão. Podem ocorrer inquietude, ansiedade, tontura, acufeno, visão enevoada ou tremores, progredindo possivelmente para convulsões. Contudo, a excitação pode ser transitória ou ausente, com a depressão a ser a primeira manifestação de uma reação adversa. Isto pode ser rapidamente seguido por sonolência, fundindo-se em inconsciência e paragem respiratória. Outros efeitos do sistema nervoso central podem incluir náuseas, vômitos, calafrios e contração das pupilas. A incidência de convulsões associada ao uso de anestésicos locais varia com o procedimento utilizado e a dose total administrada.

Os efeitos neurológicos após um bloqueio de campo podem incluir anestesia persistente, parestesias, fraqueza e paralisia, sendo que todas podem ter uma recuperação lenta, incompleta ou nenhuma.

### Compromisso da função cardiovascular

A bupivacaína também deve ser utilizada com precaução em doentes com função cardiovascular comprometida porque podem ser menos capazes de compensar as alterações funcionais associadas ao prolongamento da condução atrioventricular produzida por estes medicamentos.

### Compromisso hepático

A bupivacaína é metabolizada pelo fígado, portanto, deve ser utilizado com precaução em doentes com doenças hepáticas. Os doentes com doença hepática grave têm um maior risco de desenvolver concentrações plasmáticas tóxicas devido à sua incapacidade de metabolizar normalmente os anestésicos locais. Deve ser considerado um aumento da monitorização da toxicidade sistémica dos anestésicos locais em indivíduos com doença hepática moderada a grave (ver secções 4.2 e 5.2).

### Compromisso renal

Apenas 6% da bupivacaína são excretados inalterados na urina. Os metabolitos da bupivacaína são conhecidos por serem extensivamente excretados pelos rins. A excreção urinária é afetada por perfusão urinária e fatores que afetem o pH urinário. Acidificar a urina acelera a eliminação renal dos anestésicos locais. Diversos parâmetros farmacocinéticos dos anestésicos locais podem ser significativamente alterados pela presença de doença renal, fatores que afetem o pH urinário e fluxo sanguíneo renal. Por conseguinte, o risco de reações tóxicas a este medicamento pode ser maior em doentes com função renal comprometida.

### Reações alérgicas

As reações tipo alérgicas podem ocorrer raramente como um resultado de hipersensibilidade ao anestésico local ou aos outros componentes da formulação. Estas reações são caracterizadas por sinais como urticária, prurido, eritema, edema angioneurótico (incluindo edema laríngeo), taquicardia, espirros, náuseas, vômitos, tonturas, síncope, sudorese excessiva, temperatura elevada e possivelmente sintomas tipo anafilactóides (incluindo hipotensão grave). Foi notificada sensibilidade cruzada entre os membros do grupo de anestésicos locais tipo amida. Os sintomas alérgicos devem ser tratados sintomaticamente.

### Condrólise

Perfusões intra-articulares de anestésicos locais, incluindo EXPAREL liposomal, após procedimentos artroscópicos e outros procedimentos cirúrgicos são contraindicadas (ver secção 4.3). Tem havido relatórios pós-comercialização de condrolise em doentes a receberem tais perfusões.

### Meta-hemoglobinemia

Foram notificados casos de meta-hemoglobinemia em associação com o uso de anestésicos locais. Apesar de todos os doentes estarem em risco de meta-hemoglobinemia, os recém-nascidos com idade inferior a 6 meses e os doentes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, meta-hemoglobinemia congénita ou idiopática, compromisso cardíaco ou pulmonar ou exposição concomitante a agentes oxidantes ou aos seus metabolitos (ver secção 4.5) estão mais suscetíveis de desenvolver manifestações clínicas da condição. Se anestésicos locais tiverem de ser utilizados nestes doentes, recomenda-se uma monitorização atenta de possíveis sintomas e sinais de meta-hemoglobinemia.

Sinais e sintomas de meta-hemoglobinemia podem ocorrer imediatamente ou podem ser retardados algumas horas após a exposição e são caracterizados por uma descoloração de pele cianótica e coloração anormal do sangue. Os níveis de meta-hemoglobina podem continuar a subir; por conseguinte, é necessário um tratamento imediato para evitar reações adversas mais graves cardiovasculares e a nível do sistema nervoso central, incluindo convulsões, coma, arritmias e morte. A bupivacaína deve ser descontinuada, assim como qualquer outro medicamento oxidante. Dependendo da gravidade dos sintomas, os doentes podem responder ao tratamento de suporte (isto é, terapêutica com oxigénio, hidratação). Sintomas mais graves podem requerer tratamento com metileno azul, exsanguinotransfusão ou oxigénio hiperbárico.

### Advertência e precauções específicas do EXPAREL liposomal

Diferentes formulações de bupivacaína não são bioequivalentes mesmo que a dosagem de miligramas seja a mesma. Por conseguinte, não é possível converter a dosagem de quaisquer outras formulações

de bupivacaína em EXPAREL liposomal e vice-versa. Nenhuma substituição com outros medicamentos contendo bupivacaína deve ser feita.

Recomenda-se precaução quando se coadministrar EXPAREL liposomal e cloridrato de bupivacaína, especialmente quando se administrar em áreas altamente vascularizadas onde é esperada uma absorção sistémica mais elevada. A mistura de EXPAREL com outros anestésicos locais não foi estudada em crianças e não é recomendada.

A utilização de EXPAREL liposomal seguida de outras formulações de bupivacaína não foi estudada em ensaios clínicos. Contudo, com base na situação clínica, o cloridrato de bupivacaína pode ser administrado, tendo em conta os relevantes perfis PK e considerações de cada doente. Como acontece com todos os anestésicos locais, os médicos têm de avaliar o risco de toxicidade sistémica dos anestésicos locais com base na dose total relativamente ao momento da administração.

EXPAREL liposomal não foi avaliado para os seguintes usos e, por conseguinte, não é recomendado para estes tipos de analgesia ou vias de administração:

- epidural
- intratecal

EXPAREL liposomal não é recomendado para ser usado como um bloqueio do nervo femoral, se a mobilização e deambulação precoce fizerem parte do plano de recuperação do doente (ver secção 4.7). Pode ocorrer perda sensorial e/ou motora com EXPAREL liposomal, mas isso é temporário e o grau de perda e duração variam dependendo do local da injeção e da dose administrada. Como observado durante ensaios clínicos, qualquer perda sensorial e/ou motora temporária pode durar até 5 dias.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

#### *Sódio*

Este medicamento contém 21 mg de sódio por frasco para injetáveis de 10 ml e 42 mg de sódio por frasco para injetáveis de 20 ml, equivalente a 1,1% e 2,1%, respetivamente, da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Uso de EXPAREL liposomal com outros anestésicos locais

A adição de anestésicos locais administrados em 96 horas após a administração de EXPAREL liposomal deve ter em consideração a exposição total à bupivacaína.

EXPAREL liposomal deve ser utilizado com precaução em doentes que estejam a receber outros anestésicos locais ou substâncias ativas estruturalmente relacionadas com anestésicos locais tipo amida, como por exemplo, certos antiarrítmicos como a lidocaína e mexiletina, visto que os efeitos tóxicos sistémicos são aditivos.

#### *Outros medicamentos contendo bupivacaína*

O impacto nas propriedades farmacocinéticas e/ou físico-químicas de EXPAREL liposomal quando é coadministrado com cloridrato de bupivacaína é dependente da concentração. Por conseguinte, o cloridrato de bupivacaína pode ser administrado em simultâneo na mesma seringa, desde que a razão da dose de miligramas de solução de cloridrato de bupivacaína e EXPAREL liposomal não exceda 1:2. A quantidade total de cloridrato de bupivacaína e EXPAREL liposomal a ser coadministrada não deve exceder os 400 mg equivalentes de cloridrato de bupivacaína em adultos (ver secções 4.4 e 6.6).

#### *Anestésicos locais não-bupivacaína*

EXPAREL liposomal apenas deve ser misturado com bupivacaína, visto que misturá-lo com lidocaína, ropivacaína ou mepivacaína demonstrou que causa uma libertação imediata da bupivacaína dos lipossomas multivesiculares do sistema de entrega do fármaco. Quando EXPAREL liposomal é misturada com lidocaína, a lidocaína liga-se aos lipossomas, levando a uma remoção e libertação

imediate da bupivacaína. Esta remoção pode ser evitada ao assegurar que EXPAREL liposomal é administrado, pelo menos, 20 minutos depois da administração da lidocaína. Não existem quaisquer dados para sustentar a administração de outros anestésicos locais antes da administração de EXPAREL liposomal.

#### Medicamentos oxidantes

Os doentes a quem são administrados anestésicos locais podem correr um risco acrescido de desenvolver meta-hemoglobinemia, quando expostos concomitantemente aos seguintes medicamentos oxidantes:

- Nitratos/Nitritos – nitroglicerina, nitroprussiato, óxido nítrico, óxido nitroso
- Anestésicos locais - benzocaína, lidocaína, bupivacaína, mepivacaína, tetracaína, prilocaína, procaína, articaína, ropivacaína
- Medicamentos antineoplásicos – ciclofosfamida, flutamida, rasburicase, ifosfamida, hidroxiureia
- Antibióticos - dapsona, sulfonamidas, nitrofurantoína, ácido para-aminossalicílico
- Antimaláricos – cloroquina, primaquina
- Anticonvulsivantes – fenitoína, valproato de sódio, fenobarbital
- Outros medicamentos – acetaminofeno, metoclopramida, medicamentos tipo sulfa (como por exemplo, sulfassalazina), quinina

#### Outros medicamentos

Quando é aplicado um antisséptico de uso tópico, tal como a iodopovidona, deve deixar-se secar o local antes de EXPAREL liposomal ser administrado no local. Não se deve deixar EXPAREL liposomal entrar em contacto com antissépticos como a iodopovidona em solução (ver também secção 6.2).

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Não existem dados ou a quantidade de dados sobre a utilização de bupivacaína em mulheres grávidas é limitada. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). EXPAREL liposomal não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

#### Amamentação

A bupivacaína e o seu metabolito, pipecoloxilidida, estão presentes no leite materno em níveis reduzidos. Não existe informação disponível sobre os efeitos do medicamento em lactentes amamentados ou os efeitos do medicamento na produção de leite. Devido ao potencial de reações adversas graves em recém-nascidos lactentes, tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com EXPAREL liposomal tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

#### Fertilidade

Não existem quaisquer dados clínicos sobre os efeitos de EXPAREL liposomal na fertilidade.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

A bupivacaína pode ter uma grande influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser informados com antecedência de que a dispersão lipossómica de bupivacaína pode causar uma perda temporária da sensação ou função motora. A potencial perda sensorial e/ou motora com EXPAREL liposomal é temporária e varia em grau e duração dependendo do local da injeção, da

via de administração (isto é, bloqueio de campo ou bloqueio nervoso) e da dose administrada, podendo durar até 5 dias como observado em ensaios clínicos.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes ( $\geq 5\%$ ) associadas a EXPAREL liposomal em ensaios clínicos foram disgeusia (6,0%) e hipoestesia oral (6,5%).

As reações adversas graves mais importantes associadas a EXPAREL liposomal foram reações tóxicas sistêmicas. Reações tóxicas sistêmicas tendem a ocorrer pouco tempo depois da administração de bupivacaína, mas podem ser retardadas em alguns casos. A toxicidade grave a nível do sistema nervoso central devido a EXPAREL liposomal pode resultar em convulsões ( $< 0,001\%$  dos dados de pós-comercialização). Toxicidade cardíaca grave devido a EXPAREL liposomal pode resultar em disritmia grave (0,7% em ensaios clínicos), hipotensão grave (0,7% em ensaios clínicos) e/ou paragem cardíaca ( $< 0,001\%$  dos dados de pós-comercialização).

##### Lista tabelada de reações adversas em adultos

As reações adversas associadas a EXPAREL liposomal em adultos, detetadas em ensaios clínicos e na vigilância pós-comercialização, são apresentadas abaixo na Tabela 1, de acordo com as classes de sistemas de órgãos da MedDRA e por frequência. As frequências são definidas como muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), muito raros ( $< 1/10\ 000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 1 Tabela de reações medicamentosas adversas (RMA) em adultos**

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações medicamentosas adversas
Doenças do sistema imunitário	Desconhecido	Hipersensibilidade
Perturbações do foro psiquiátrico	Raros	Estado de confusão, ansiedade
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Disgeusia
	Pouco frequentes	Disfunção motora, perda sensorial, tonturas, sonolência, hipoestesia, sensação de ardor, cefaleia
	Raros	Síncope, monoplegia, pré-síncope, letargia
	Desconhecido	Convulsões, paralisia
Afeções oculares	Raros	Compromisso visual, visão enevoada
Afeções do ouvido e do labirinto	Raros	Diplacusia
Cardiopatias	Pouco frequentes	Bradycardia, taquicardia
	Raros	Fibrilhação atrial, taquiarritmia, taquicardia sinusal
	Desconhecido	Paragem cardíaca
Vasculopatias	Pouco frequentes	Hipotensão
	Raros	Hipertensão, rubores
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Raros	Apneia, hipoxia, atelectasia, dispneia, dor orofaríngea
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Vómitos, obstipação, hipoestesia oral, náuseas
	Raros	Hematoquezia, disfagia, distensão abdominal, desconforto abdominal, dor abdominal superior, diarreia, hipersecreção salivar, xerostomia, dispepsia, prurido oral, parestesia oral
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Urticária, prurido generalizado, prurido, irritação cutânea
	Raros	Erupção medicamentosa, hiper-hidrose, eritema, erupção cutânea, descoloração das unhas

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reações medicamentosas adversas</b>
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequentes	Mobilidade diminuída, fraqueza muscular, espasmos musculares, contrações musculares, artralgia
	Raros	Inchaço das articulações, dor na virilha, rigidez nas articulações, dor no peito musculoesquelética, dor nos membros
Doenças renais e urinárias	Desconhecido	Retenção urinária
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pouco frequentes	Pirexia
	Raros	Inchaço periférico, dor no peito não-cardíaca, calafrios, sentir-se quente, dor no local da injeção, dor
	Desconhecido	Ausência de eficácia
Exames complementares de diagnóstico	Pouco frequentes	Creatinina sanguínea aumentada, alanina aminotransferase aumentada, aspartato aminotransferase aumentada
	Raros	Elevação do segmento ST no eletrocardiograma, enzimas hepáticas aumentadas, contagem de glóbulos brancos aumentada
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Pouco frequentes	Contusão, edema após procedimento, queda
	Raros	Lesão muscular, seroma, complicações com ferimentos, eritema no local da incisão, dor relacionada com intervenção
	Desconhecido	Toxicidade sistêmica dos anestésicos locais (LAST)

#### Lista tabelada de reações adversas na população pediátrica

As reações adversas associadas a EXPAREL liposomal na população pediátrica, detetadas em ensaios clínicos e na vigilância pós-comercialização, são apresentadas abaixo na Tabela 2, de acordo com as classes de sistemas de órgãos da MedDRA e por frequência. As frequências são definidas como muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), muito raros ( $< 1/10\ 000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 2 Tabela de reações medicamentosas adversas (RMA) em crianças**

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações medicamentosas adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Anemia
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Hipersensibilidade
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Ansiedade
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Hipoestesia, parestesia, sensação de ardor, tonturas, disgeusia e síncope
	Desconhecido	Sonolência
Afeções oculares	Frequentes	Insuficiência visual, visão turva
Afeções do ouvido e do labirinto	Frequentes	Hipoacusia
Cardiopatias	Muito frequentes	Taquicardia
	Frequentes	Bradicardia
Vasculopatias	Muito frequentes	Hipotensão
	Frequentes	Hipertensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Dispneia, taquipneia
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Vômitos, obstipação, náuseas
	Frequentes	Dor abdominal, diarreia, hipoestesia oral, dispepsia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Prurido
	Frequentes	Erupção cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Contração do músculo
	Frequentes	Dor torácica musculoesquelética, dor na extremidade, fraqueza muscular, espasmo muscular
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Dor torácica, pirexia
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequentes	Recobro retardado da anestesia, seroma, queda
	Desconhecido	Toxicidade sistémica dos anestésicos locais (LAST)

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

### Apresentação clínica

Foram recebidas notificações raras de sobredosagem com EXPAREL liposomal em monoterapia ou em combinação com outros anestésicos locais. Podem ocorrer reações tóxicas sistémicas, envolvendo principalmente o sistema nervoso central e o sistema cardiovascular, após concentrações elevadas de anestésicos locais no sangue. Aproximadamente 30% das notificações de sobredosagem estiveram associadas a reações adversas.

Os sinais e sintomas de sobredosagem podem incluir sintomas do SNC (parestesia perioral, tonturas, disartria, confusão, obnubilação mental, perturbações sensoriais e visuais e, finalmente, convulsões) e efeitos cardiovasculares (que variam de hipertensão e taquicardia a depressão do miocárdio, hipotensão, bradicardia e assistolia).

## Tratamento da sobredosagem de anestésicos locais

Ao primeiro sinal de sobredosagem de anestésicos locais, deve ser administrado oxigênio.

O primeiro passo no tratamento de convulsões, assim como hipoventilação ou apneia, consiste em atenção imediata para a manutenção de uma via aérea patente e ventilação assistida ou controlada com oxigênio e um sistema de entrega capaz de permitir uma imediata pressão positiva nas vias aéreas através de máscara. Imediatamente após a instituição destas medidas ventilatórias, a adequabilidade da circulação deve ser avaliada, mantendo em mente que os medicamentos usados para tratar as convulsões deprimem, por vezes, a circulação, quando administrados intravenosamente. Caso as convulsões persistam apesar do suporte respiratório adequado, e se o estado da circulação permitir, pequenos incrementos de um barbitúrico de ação ultracurta (como o tiopental ou o tiamilal) ou uma benzodiazepina (como o diazepam) podem ser administrados intravenosamente. O tratamento de suporte de depressão circulatória pode requerer a administração de líquidos intravenosos e, quando apropriado, um vasopressor imposto pela situação clínica (tais como efedrina para melhorar a força contrátil do miocárdio).

Se não forem tratadas de imediato, tanto as convulsões como a depressão cardiovascular podem resultar em hipoxia, acidose, bradicardia, disritmias e paragem cardíaca. Se ocorrer uma paragem cardíaca, devem ser instituídas medidas de reanimação cardiopulmonar padrão.

Intubação endotraqueal utilizando medicamentos pode ser indicada, após a administração inicial de oxigênio através de máscara, caso surja dificuldade na manutenção de uma via aérea patente ou se for indicado um suporte ventilatório prolongado (assistido ou controlado).

Foi utilizada emulsão lipídica para tratar alguns casos de sobredosagem no cenário pós-comercialização.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Anestésicos, amidas, código ATC: N01BB01

#### Mecanismo de ação

A bupivacaína está relacionada química e farmacologicamente com os anestésicos locais tipos amida. É um homólogo da mepivacaína e está relacionado quimicamente com a lidocaína.

Os anestésicos locais bloqueiam a produção e a condução de impulsos nervosos presumivelmente ao aumentar o limiar de excitação elétrica no nervo, ao abrandar a propagação do impulso nervoso e ao reduzir a taxa de subida do potencial de ação.

#### Efeitos farmacodinâmicos

A absorção sistêmica de anestésicos locais produz efeitos nos sistemas cardiovascular e nervoso central. Com concentrações sanguíneas atingidas com as doses terapêuticas e via de administração normais, as alterações na condução, excitabilidade, refração, contractilidade cardíacas e resistência vascular periférica são mínimas. Contudo, as concentrações sanguíneas tóxicas dos anestésicos locais deprimem a condutividade cardíaca e excitabilidade, o que pode levar a bloqueio atrioventricular, arritmias ventriculares e paragem cardíaca, que pode ser fatal. Além disso, as concentrações sanguíneas tóxicas dos anestésicos locais deprimem a contratilidade do miocárdio e causam vasodilatação periférica, levando a um débito cardíaco e tensão arterial diminuídos.

Os níveis plasmáticos de bupivacaína associada à toxicidade podem variar. Apesar de as concentrações de 2.000 a 4.000 ng/ml terem sido notificadas por causarem sintomas de toxicidade da bupivacaína, foram notificados sintomas de toxicidade com níveis tão baixos quanto 800 ng/ml.

### Eficácia e segurança clínicas

#### *Estudos clínicos a confirmar eficácia*

A eficácia de EXPAREL liposomal foi avaliada em quatro ensaios controlados de dupla ocultação, envolvendo 703 doentes com dor aguda moderada a grave (intensidade de dor de  $\geq 4$  numa escala de 0-10). A dor aguda foi avaliada até 24 horas após bunionectomia, 48 horas após artroplastia total do ombro/reparação do manguito rotador e 72 horas após hemorroidectomia e artroplastia total do joelho. Dos 703 doentes, 352 receberam tratamento com EXPAREL liposomal, 351 receberam placebo. Os doentes foram do sexo apropriado para o tipo de cirurgia (razão de homens/mulheres: 329/374), a idade média foi 53,4 anos (intervalo: 18-88 anos [23,2% (n = 163) tinham  $\geq 65$  anos de idade e 6,3% (n = 44) tinham  $\geq 75$  anos de idade (isto é, idosos)]), IMC de 27,9 kg/m<sup>2</sup> (intervalo: 18,7-43,9) e a raça foi predominantemente caucasiana (82,9%). O *endpoint* primário para todos os estudos principais foi a área sob a curva (AUC) da escala de intensidade de dor. Esteve disponível terapêutica de resgate para a dor em todos os estudos e foi personalizada consoante o tipo de cirurgia e prática clínica no momento da realização do estudo.

**Tabela 3** Resumo de resultados do *endpoint* principal de dor em estudos de Fase 3

Estudo / Tipo de cirurgia	Dose de EXPAREL liposomal(n) / Controlo (n)	Endpoint primário	Diferença de tratamento (IC de 95%)	Valor-p <sup>a</sup>
<b>Resumo de resultados do <i>endpoint</i> principal de dor em estudos de analgesia local</b>				
Bloqueio de campo / Hemorroidectomia	266 mg (94) / Placebo (93)	AUC NRS-R <sub>0-72</sub>	-61 (-90, -31)	<0,0001
Bloqueio de campo / Cirurgia do joanete	106 mg (97) / Placebo (96)	AUC NRS-R <sub>0-24</sub>	-22 (-35, -10)	0,0005
<b>Resumo de resultados do <i>endpoint</i> principal de dor em estudos de analgesia regional</b>				
Bloqueio do nervo femoral / TKA <sup>b</sup>	266 mg (92) / Placebo (91)	AUC NRS-R <sub>0-72</sub>	-96,5 (-144, -49)	<0,0001
Bloqueio do nervo plexo braquial / TSA/RCR	133 mg (69) / Placebo (71)	AUC VAS <sub>0-48</sub>	-118 (-151, -84)	<0,0001

<sup>a</sup>: valor-p de não-inferioridade; b: O estudo TKA foi um estudo combinado de Fase 2 (Parte 1) e Fase 3 (Parte 2); aqui apenas são apresentados os resultados da Fase 3.

AUC: área sob a curva; NRS-R: escala de classificação numérica em repouso; TKA: artroplastia total do joelho;VAS: escala visual análoga; TSA: artroplastia total do ombro; RCR: reparação do manguito rotador; (n): número de indivíduos.

**Tabela 4** Resumo de resultados do *endpoint* principal de opioides em estudos de Fase 3

Tipo de bloqueio / Tipo de cirurgia	Dose de EXPAREL liposomal / Controlo	Uso de medicamento de resgate para opioides	Indivíduos livres de opioides
<b>Resumo de resultados do <i>endpoint</i> principal de opioides em estudos de analgesia local</b>			
Bloqueio de campo / Hemorroidectomia	266 mg / Placebo	Médias geométricas dos quadrados mínimos: 9,9 <i>versus</i> 18,2 MME  (45% redução na razão das médias geométricas dos quadrados mínimos durante 72 horas; p=0,0006)	Livre de opioides durante 72 horas  (26/94) no braço de EXPAREL liposomal <i>versus</i> (9/93) no braço do placebo (p=0,0007)
Bloqueio de campo / Cirurgia do joanete	106 mg / Placebo	Médias dos quadrados mínimos: 3,8 <i>versus</i> 4,7 comprimidos	Livre de opioides durante 24 horas

Tipo de bloqueio / Tipo de cirurgia	Dose de EXPAREL liposomal / Controlo	Uso de medicamento de resgate para opioides	Indivíduos livres de opioides
		(19% de redução no número médio de comprimidos de Percocet (5 mg de oxicodona / 325 mg de paracetamol) utilizados durante 24 horas; p=0,0077)	(7/97) no braço de EXPAREL liposomal <i>versus</i> (1/96) no braço do placebo (p=0,040)
<b>Resumo de resultados do endpoint principal de opioides em estudos de analgesia regional</b>			
Bloqueio do nervo femoral <sup>a</sup> / TKA	266 mg / Placebo	Médias geométricas dos quadrados mínimos: 93,2 <i>versus</i> 122,1 MME  (26% de redução na razão das médias geométricas dos quadrados mínimos durante 72 horas; p=0,0016)	Nenhum indivíduo livre de opioides às 72 horas em qualquer grupo.
Bloqueio do nervo plexo braquial / TSA/RCR	133 mg / Placebo	Médias dos quadrados mínimos: 25,0 <i>versus</i> 109,7 MME  (77% de redução na razão das médias geométricas dos quadrados mínimos durante 48 horas; p<0,0001)	Livre de opioides durante 48 horas  (9/69) no braço de EXPAREL liposomal <i>versus</i> (1/71) no braço do placebo (p=0,008)

<sup>a</sup>: O estudo TKA foi um estudo combinado de Fase 2 (Parte 1) e Fase 3 (Parte 2).

TKA: artroplastia total do joelho; TSA: artroplastia total do ombro; RCR: reparação do manguito rotador; MME = métodos dos momentos; LS = quadrados mínimos.

Dos 1645 doentes nos estudos clínicos de bloqueio de campo e bloqueio de nervos periféricos com EXPAREL liposomal, 469 doentes tinham 65 anos de idade ou mais e 122 doentes tinham 75 anos de idade ou mais.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com EXPAREL liposomal em um ou mais subgrupos da população pediátrica em analgesia pós-cirúrgica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

A segurança e farmacocinética de EXPAREL, quando usado como um bloqueio de campo em doentes pediátricos com idade igual e superior a 6 anos, são suportadas pelos dados do estudo 319, um estudo multicêntrico aberto de Fase 3 para avaliar EXPAREL quando administrado por infiltração em indivíduos pediátricos com idades compreendidas entre 12 e menos de 17 anos submetidos a cirurgia espinal (Grupo 1, n = 61) e em indivíduos pediátricos com idades compreendidas entre 6 e menos de 12 anos submetidos a cirurgia espinal ou cardíaca (Grupo 2, n = 34). No Grupo 1, os indivíduos foram aleatorizados 1:1 para receber uma dose única de EXPAREL 4 mg/kg (no máximo, 266 mg) ou cloridrato de bupivacaína 2 mg/kg (no máximo, 175 mg). No Grupo 2, todos os indivíduos receberam uma dose única de EXPAREL 4 mg/kg (no máximo, 266 mg). O objetivo primário do estudo foi avaliar a farmacocinética de EXPAREL em crianças com idade igual e superior a 6 anos.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

EXPAREL liposomal é bupivacaína encapsulada no sistema de entrega do fármaco liposomal multivesicular. Após a administração, a bupivacaína é libertada lentamente dos lipossomas durante um período de tempo prolongado.

### Absorção

A administração de EXPAREL liposomal resulta em níveis plasmáticos sistémicos detetáveis de bupivacaína durante 96 horas após infiltração local e durante 120 horas após bloqueio nervoso. Em geral, os bloqueios nervosos periféricos demonstraram níveis plasmáticos sistémicos de bupivacaína

de duração alargada quando comparados com infiltração local. Os níveis plasmáticos sistêmicos de bupivacaína após administração de EXPAREL liposomal não estão correlacionados com a eficácia local. A taxa de absorção sistêmica da bupivacaína é dependente da dose total do medicamento administrada, da via de administração e da vascularidade do local de administração.

As estatísticas descritivas dos parâmetros farmacocinéticos de doses de EXPAREL liposomal representativas em bloqueio de campo e bloqueio nervoso periférico em adultos são apresentadas na Tabela 5 e na Tabela 6, respetivamente.

**Tabela 5** **Resumo de parâmetros farmacocinéticos para bupivacaína depois da administração de doses únicas de EXPAREL liposomal via bloqueio de campo em adultos**

Parâmetros	Administração no local cirúrgico	
	Cirurgia do joanete 106 mg (8 ml)	Hemorroidectomia 266 mg (20 ml)
	(N = 26)	(N = 25)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	166 (92,7)	867 (353)
T <sub>max</sub> (h)	2 (0,5-24)	0,5 (0,25-36)
AUC <sub>(0-t)</sub> (h•ng/ml)	5.864 (2.038)	16.867 (7.868)
AUC <sub>(inf)</sub> (h•ng/ml)	7.105 (2.283)	18.289 (7.569)
t <sub>1/2</sub> (h)	34 (17)	24 (39)

AUC<sub>0-t</sub> = a área sob a curva da concentração plasmática *versus* tempo desde o momento 0 ao momento da última concentração quantificável;  
AUC<sub>inf</sub> = a área sob a curva da concentração plasmática *versus* tempo desde o momento 0 extrapolado ao infinito;  
C<sub>max</sub> = concentração plasmática máxima; T<sub>max</sub> = tempo até atingir a C<sub>max</sub>; t<sub>1/2</sub> = semivida de eliminação terminal aparente.

**Tabela 6** **Resumo de parâmetros farmacocinéticos para bupivacaína depois da administração de doses únicas de EXPAREL liposomal via bloqueio de nervos periféricos em adultos**

Parâmetros	Bloqueio de nervos periféricos (Cirurgia)			
	Bloqueio do nervo femoral (Artroplastia total do joelho)		Bloqueio do nervo plexo braquial (Artroplastia total do ombro)	
	133 mg (10 ml)	266 mg (20 ml)	133 mg (10 ml)	266 mg (20 ml)
	(N = 19)	(N = 21)	(N = 32)	(N = 32)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	282 (127)	577 (289)	209,35 (121)	460,93 (188)
T <sub>max</sub> (h)	72	72	48	49
AUC <sub>(0-t)</sub> (h•ng/ml)	11.878 (7.870)	22.099 (11.137)	11.426,28 (7.855)	28.669,07 (13.205)
AUC <sub>(inf)</sub> (h•ng/ml)	18.452 (12.092)	34.491 (5.297)	12.654,57 (8.031)	28.774,03 (13.275)
t <sub>1/2</sub> (h)	29,0 (24)	18,2 (6.)	11 (4)	15 (6)

AUC<sub>0-t</sub> = a área sob a curva da concentração plasmática *versus* tempo desde o momento 0 ao momento da última concentração quantificável;  
AUC<sub>inf</sub> = a área sob a curva da concentração plasmática *versus* tempo desde o momento 0 extrapolado ao infinito;  
C<sub>max</sub> = concentração plasmática máxima; T<sub>max</sub> = tempo até atingir a C<sub>max</sub>; t<sub>1/2</sub> = semivida de eliminação terminal aparente.

### Distribuição

Com EXPAREL liposomal, a bupivacaína é libertada da matriz lipossômica de DepoFoam por um complexo mecanismo que envolve a reorganização das membranas lipídicas de barreira e a subsequente difusão do medicamento durante um período de tempo prolongado. Depois de a bupivacaína ter sido libertada de EXPAREL liposomal e absorvida sistematicamente, é esperado que a distribuição da bupivacaína seja igual à de qualquer formulação da solução de cloridrato de bupivacaína.

A bupivacaína é distribuída em certa extensão a todos os tecidos do corpo, com concentrações elevadas detetadas em órgãos altamente perfundidos, tais como o fígado, os pulmões, o coração e o cérebro. A taxa e nível de difusão são geridos pelo nível de ligação às proteínas plasmáticas, pelo nível de ionização e pelo nível de solubilidade lipídica. A bupivacaína possui uma elevada capacidade de ligação às proteínas (95%), predominantemente à  $\alpha 1$  glicoproteína ácida e também à albumina com maiores concentrações. A ligação da bupivacaína às proteínas plasmáticas é dependente da concentração. Foi notificada uma razão de extração hepática de 0,37 para a bupivacaína na literatura depois de administração IV. Foi notificado um volume de distribuição em estado de equilíbrio de 73 l para a bupivacaína.

### Metabolismo

Anestésicos locais tipo amida, como a bupivacaína, são metabolizados principalmente no fígado através da conjugação com o ácido glucurónico. A bupivacaína é extensivamente metabolizada como evidenciado pela quantidade mínima de fármaco original na urina. A pipecolilixidina (PPX) é o principal metabolito da bupivacaína; aproximadamente 5% da bupivacaína é convertida em PPX. Foi demonstrado que a enzima hepática primária na formação da PPX é a CYP3A4 que usa microsomas hepáticos, apesar de CYP2C19 e de CYP2D6 poderem desempenhar um pequeno papel. A hidroxilação do anel aromático também é uma via de metabolismo principal, resultando em pequenos metabolitos. Presume-se que os componentes lipídicos do lipossoma são submetidos a uma via de metabolismo semelhante à dos lípidos que ocorrem naturalmente.

### Eliminação

Os rins são o principal órgão excretor para a maioria dos anestésicos locais e dos seus metabolitos. Apenas 6% da bupivacaína são excretados inalterados na urina. Diversos parâmetros farmacocinéticos dos anestésicos locais podem ser significativamente alterados pela presença de doença renal, fatores que afetem o pH urinário e fluxo sanguíneo renal. Com base nesta informação, os médicos devem ter precaução quando administrarem quaisquer anestésicos locais em doentes com doença renal, incluindo EXPAREL liposomal. Dos modelos farmacocinéticos da população com base nos estudos clínicos de EXPAREL liposomal, a depuração variou de 22,9 l/h para estudos de infiltração na ferida a 10,6 l/h em analgesia regional e devido à cinética *flip-flop*, reflete a taxa de absorção.

### Populações especiais

#### *População pediátrica*

Os perfis farmacocinéticos de bupivacaína, após administração de uma dose única de EXPAREL como um bloqueio de campo, foram similares em indivíduos pediátricos e adultos em procedimentos cirúrgicos coincidentes. O resumo dos parâmetros farmacocinéticos de bupivacaína quando EXPAREL foi administrado como bloqueio de campo em procedimentos espinais ou cardiotorácicos em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 anos, é apresentado na Tabela 7.

**Tabela 7** **Resumo de parâmetros farmacocinéticos para bupivacaína com EXPAREL e cloridrato de bupivacaína**

Nº Estudo	População	Fármaco do estudo (dose)	C <sub>max</sub> global (ng/ml)	T <sub>max</sub> global (h)	AUC <sub>(0-t)</sub> (ng*h/ml)	AUC <sub>(0-inf)</sub> (ng*h/ml)
			Média (DP)	Mediana (mín., máx.)	Média (DP)	Média (DP)
Procedimentos espinais						
319	Grupo 1: 12 a <17 anos (N = 16)	EXPAREL 4 mg/kg	357 (121)	1,1 (0,3; 26,1)	9043 (3763)	14 246 (9119)
	Grupo 1: 12 a <17 anos (N = 15)	Bupivacaína 2 mg/kg	564 (321)	0,9 (0,3; 2,5)	5233 (2538)	5709 (3282)
	Grupo 2: 6 a <12 anos (N = 2)	EXPAREL 4 mg/kg	320 (165)	7,4 (2,4;12,3)	10 250 (5957)	11 570 (7307)
Procedimentos cardiotorácicos						
319	Grupo 2: 6 a <12 anos (N = 21)	EXPAREL 4 mg/kg	447 (243)	22,7 (0,2;54,5)	16 776 (7936)	26 164 (28 038)

#### *Idosos*

Em modelos farmacocinéticos da população, com base em estudos clínicos bloqueio nervoso e infiltração no ferimento, foi observada uma diminuição aproximadamente de 29% na depuração entre os doentes idosos que não foi considerada clinicamente relevante.

#### *Compromisso hepático*

Diversos parâmetros farmacocinéticos dos anestésicos locais podem ser significativamente alterados pela presença de doença hepática. Um estudo da administração de EXPAREL lipossomal em doentes com doença hepática ligeira a moderada concluiu que o ajuste posológico nestes doentes não é necessário. Contudo, com base no que é conhecido sobre os anestésicos locais tipo amida, tal como a bupivacaína, os médicos consideram que os doentes com doença hepática, especialmente aqueles com doença hepática grave, podem estar mais suscetíveis às potenciais toxicidades dos anestésicos locais tipo amida.

#### *Compromisso renal*

A análise PK da população sobre os dados dos ensaios clínicos com EXPAREL lipossomal em cenários de bloqueio nervoso não demonstrou qualquer efeito de compromisso renal ligeiro ou moderado. EXPAREL lipossomal não foi estudado em indivíduos com compromisso renal grave.

#### *Farmacocinética da população*

Com base na farmacocinética da população, a análise para o bloqueio de nervos periféricos, a idade, o sexo, o peso corporal e a raça não tiveram qualquer efeito clinicamente significativo sobre a farmacocinética de EXPAREL lipossomal.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Não foram realizados estudos a longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogénico da bupivacaína. O potencial mutagénico da bupivacaína não foi determinado.

A bupivacaína atravessa a placenta. A bupivacaína produziu toxicidade no desenvolvimento quando administrada por via subcutânea a ratos e coelhos prenhes em doses clinicamente relevantes. Foi observado um aumento nas mortes embriofetais nos coelhos e uma redução na sobrevivência das crias em ratos. O efeito da bupivacaína sobre a fertilidade não foi determinado.

## **6. INFORMAÇÕES TERAPÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Dierucoil fosfatidilcolina (DEPC)  
Dipalmitoil fosfatidilglicerol (DPPG)  
Colesterol para uso parentérico  
Tricaprilina  
Cloreto de sódio  
Ácido fosfórico  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

EXPAREL liposomal não pode ser diluído com água ou outros agentes hipotônicos, uma vez que isso resultará na rutura das partículas lipossomais.

Os antissépticos de uso tópico, como a iodopovidona, demonstraram uma forte interação com EXPAREL liposomal, quando as soluções são misturadas. Isto deve-se à natureza tensoativa dos antissépticos a interagir com os lípidos. Contudo, se antissépticos de uso tópico forem aplicados na superfície da pele e deixados secar antes da administração local de EXPAREL liposomal, não são esperadas quaisquer interações na prática clínica normal.

### **6.3 Prazo de validade**

Frascos para injetáveis selados: 2 anos.

#### Após a primeira abertura

A estabilidade química e física em uso de EXPAREL liposomal retirado dos frascos para injetáveis e transferido para seringas de polipropileno foi demonstrada para 48 horas, quando conservado no frigorífico (2°C a 8°C) ou 6 horas quando conservado à temperatura ambiente (inferior a 25°C). De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado de imediato. Se não for utilizado de imediato, os períodos de conservação em uso e condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem ultrapassar as 24 horas a uma temperatura de 2°C a 8°C, a não ser que a abertura tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

#### Após diluição

A estabilidade química e física em uso de EXPAREL liposomal, quando misturado com outras formulações de bupivacaína, foi demonstrada para 24 horas à temperatura ambiente (inferior a 25°C). Quando misturado com solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução de Ringer com lactato, a estabilidade química e física em uso foi demonstrada para 4 horas, quando conservado no frigorífico (2°C a 8°C) e à temperatura ambiente (inferior a 25°C). De um ponto de vista microbiológico, a não ser que o método de diluição evite o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado de imediato. Se não for utilizado de imediato, os períodos de conservação em uso e condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Frascos para injetáveis selados: Conservar no frigorífico (2° - 8°C). Não congelar.

Os frascos para injetáveis fechados também podem ser conservados a temperatura ambiente (inferior a 25°C) até 30 dias. Os frascos para injetáveis não devem voltar a ser refrigerados.

Condições de conservação do medicamento após primeira abertura, ver secção 6.3.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frascos para injetáveis de vidro Tipo I de uso único de 10 ml ou 20 ml com uma rolha de borracha de butil cinzenta com uma face em etileno tetrafluoroetileno e um selo *flip-tear-up* (de “puxar e romper”) em alumínio/polipropileno.

Disponível em embalagens de 4 ou 10 frascos para injetáveis.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Os frascos para injetáveis de EXPAREL liposomal destinam-se a uma única utilização.

Os frascos para injetáveis de EXPAREL liposomal devem ser visualmente inspecionados antes da administração. Os frascos para injetáveis devem ser suavemente invertidos múltiplas vezes para voltar a suspender as partículas na dispersão imediatamente antes da retirada do frasco para injetáveis.

EXPAREL liposomal deve ser administrado com uma agulha de 25 Gauge ou de maior diâmetro para manter a integridade estrutural das partículas lipossomais de bupivacaína.

EXPAREL liposomal pode ser administrado na dispersão pronta a utilizar ou diluído numa concentração até 0,89 mg/ml (isto é, diluição 1:14 por volume) com solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução de lactato de Ringer.

A mediana de volume infiltrado para procedimentos espinais no Estudo 319 (31 cm x 2 lados x 3 camadas / 1,5 ml de infiltrado por cada 1 cm) foi de 124 ml. A mediana de volume infiltrado para procedimentos cardíacos no Estudo 319 (13 cm x 2 lados x 3 camadas / 1,5 ml de infiltrado por cada 1 cm) foi de 52 ml.

O cloridrato de bupivacaína (formulações de libertação imediata) pode ser administrado em simultâneo na mesma seringa, desde que a razão da dose de miligramas de solução de cloridrato de bupivacaína e EXPAREL liposomal não exceda 1:2. A quantidade total de cloridrato de bupivacaína e EXPAREL liposomal a ser coadministrada não deve exceder os 400 mg equivalentes de cloridrato de bupivacaína em adultos. A quantidade de bupivacaína em EXPAREL liposomal é expressa como a base livre de bupivacaína, portanto, quando se calcular a dose total de bupivacaína para coadministração, a quantidade de bupivacaína de EXPAREL liposomal deve ser convertida para o equivalente de cloridrato de bupivacaína multiplicando a dose de EXPAREL liposomal com um fator de 1,128.

Se preparar uma mistura de EXPAREL liposomal com bupivacaína ou uma solução salina, ou ambas, a ordem em que os componentes são combinados não importa.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

Irlanda

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1489/001

EU/1/20/1489/002

EU/1/20/1489/003

EU/1/20/1489/004

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 16 de novembro de 2020

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados.

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml dispersão injetável de liberação prolongada  
bupivacaína

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis de 10 ml de dispersão injetável de liberação prolongada contém 133 mg de bupivacaína.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém dipalmitoil fosfatidilglicerol (DPPG), dierucoil fosfatidilcolina (DEPC), colesterol para uso parentérico, tricaprilina, cloreto de sódio, ácido fosfórico e água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Dispersão injetável de liberação prolongada.

4 x frascos para injetáveis de 10 ml

10 x frascos para injetáveis de 10 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Frasco para injetáveis de utilização única.

Infiltração/via perineural

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Consultar o folheto informativo para o prazo de validade antes da primeira abertura e para informações adicionais sobre a conservação.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1489/001 4 x frascos para injetáveis de 10 ml  
EU/1/20/1489/002 10 x frascos para injetáveis de 10 ml

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml dispersão injetável de liberação prolongada  
bupivacaína

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis de 20 ml de dispersão injetável de liberação prolongada contém 266 mg de bupivacaína.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém dipalmitoil fosfatidilglicerol (DPPG), dierucoil fosfatidilcolina (DEPC), colesterol para uso parentérico, tricaprilina, cloreto de sódio, ácido fosfórico e água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Dispersão injetável de liberação prolongada.

4 x frascos para injetáveis de 20 ml

10 x frascos para injetáveis de 20 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Frasco para injetáveis de utilização única.

Infiltração/via perineural

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico. Não congelar.

Consultar o folheto informativo para o prazo de validade antes da primeira abertura e para informações adicionais sobre a conservação.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1489/003 4 x frascos para injetáveis de 20 ml  
EU/1/20/1489/004 10 x frascos para injetáveis de 20 ml

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml dispersão injetável de liberação prolongada  
bupivacaína  
infiltração/via perineural

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

133 mg/10 ml

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml dispersão injetável de liberação prolongada  
bupivacaína  
infiltração/via perineural

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

266 mg/20 ml

**6. OUTROS**

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### **EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml dispersão injetável de libertação prolongada** **EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml dispersão injetável de libertação prolongada** bupivacaína

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é EXPAREL liposomal e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado EXPAREL liposomal
3. Como lhe será administrado EXPAREL liposomal
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar EXPAREL liposomal
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é EXPAREL liposomal e para que é utilizado**

EXPAREL liposomal é um anestésico local que contém a substância ativa bupivacaína.

EXPAREL liposomal é utilizado em doentes adultos para reduzir a dor numa parte específica do corpo após uma cirurgia (como por exemplo, artroplastia do joelho ou do ombro).

EXPAREL liposomal também é utilizado em adultos e crianças com idade igual ou superior a 6 anos para reduzir a dor em caso de ferimentos cirúrgicos pequenos a médios após uma cirurgia.

#### **2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado EXPAREL liposomal**

**NÃO** lhe pode ser administrado este medicamento:

- se tem alergia à bupivacaína (ou outros anestésicos locais similares) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6 deste folheto).
- se está grávida e precisa de um anestésico local para ser injetado acima da vagina, na zona do colo do útero. A bupivacaína pode prejudicar gravemente o bebé por nascer, se for usada com este propósito.
- num vaso sanguíneo ou nas articulações.

#### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado EXPAREL liposomal:

- se tem problemas de coração;
- se tem problemas de fígado ou de rins.

A utilização de EXPAREL liposomal pode causar perda de sensação ou de movimento temporária. Pode notar diferença na sua capacidade de sentir as coisas ou de se mover normalmente durante um período até 5 dias depois de lhe ter sido administrado o medicamento.

Por vezes, foram notificadas as seguintes condições com o uso de outros anestésicos locais:

- Reações alérgicas

Podem ocorrer raramente reações alérgicas depois de ser administrado qualquer anestésico local. Os sinais de reações alérgicas a ter em atenção incluem: urticária ou erupção na pele, inchaço em redor dos olhos, face, lábios, boca ou garganta, falta de ar ou dificuldade em respirar, sentir-se tonto ou a desmaiar, ou febre. **Procure cuidados médicos urgentes** se notar algum destes sintomas depois de lhe ter sido administrado EXPAREL liposomal, uma vez que, em casos raros, estas reações podem ser potencialmente fatais (ver também a secção 4 deste folheto).

- Condições neurológicas

Por vezes também pode ocorrer toxicidade do sistema nervoso central. Os sinais precoces desta toxicidade podem incluir: inquietude, ansiedade, dificuldade em falar, atordoamento, enjoos (náuseas) ou vômitos (émese), dormência e formigueiro na boca e nos lábios, sabor metálico, acufeno (isto é, zumbido nos ouvidos), tonturas, visão enevoada, tremores ou contrações, depressão, sonolência. **Procure cuidados médicos urgentes** se notar algum destes sintomas depois de lhe ter sido administrado EXPAREL liposomal. Efeitos indesejáveis mais graves por lhe ter sido administrada demasiada bupivacaína incluem ataques (convulsões), perda de sentidos e ataque cardíaco (ver também secção 4 deste folheto).

- Condições cardiovasculares

Por vezes, também podem ocorrer condições cardiovasculares após a utilização de anestésicos locais. Os sinais a ter em atenção incluem: ritmo cardíaco anormal/irregular, tensão arterial baixa, desmaio, tonturas ou atordoamento, fadiga (cansaço), falta de ar ou dor no peito. Por vezes, também pode ocorrer um ataque cardíaco. **Procure cuidados médicos urgentes** se notar algum destes sintomas depois de lhe ter sido administrado EXPAREL liposomal (ver também a secção 4 deste folheto).

- Meta-hemoglobinemia

A meta-hemoglobinemia é uma doença do sangue que afeta os glóbulos vermelhos. Esta condição pode ocorrer imediatamente ou poucas horas após a utilização de anestésicos locais. Os sinais e sintomas a ter em atenção incluem: pele pálida ou acinzentada/azulada, falta de ar, atordoamento ou desmaio, confusão, palpitações ou dor no peito. **Procure cuidados médicos urgentes** se notar algum destes sintomas depois de lhe ter sido administrado EXPAREL liposomal. Por vezes, a meta-hemoglobinemia pode causar sintomas mais graves, tais como ritmo cardíaco irregular, convulsões, coma e até morte (ver também a secção 4 deste folheto).

- Condrólise

Foi observada condrólise (degradação da cartilagem nas articulações dos ossos) em doentes que estejam a receber perfusão intra-articular de anestésicos locais. Exparel liposomal não pode ser utilizado para perfusão intra-articular.

## **Crianças e adolescentes**

EXPAREL liposomal não se destina a ser utilizado em crianças com idade inferior a 6 anos para reduzir a dor em caso de ferimentos cirúrgicos pequenos a médios após uma cirurgia. Este medicamento não foi estudado neste grupo etário.

EXPAREL liposomal não se destina a ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos para reduzir a dor numa parte específica do corpo após uma cirurgia (como por exemplo, artroplastia do joelho ou do ombro). Este medicamento não foi estudado neste grupo etário.

## **Outros medicamentos e EXPAREL liposomal**

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Tomar alguns medicamentos juntos pode ser prejudicial. Em particular, informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- Nitratos/Nitritos – nitroglicerina, nitroprussiato, óxido nítrico, óxido nitroso;
- Anestésicos locais – benzocaína, lidocaína, bupivacaína, mepivacaína, tetracaína, prilocaína, procaína, articaína, ropivacaína;
- Antiarrítmicos – medicamentos utilizados para tratar um ritmo cardíaco irregular (arritmia), tais como lidocaína e mexiletina;
- Medicamentos anticancerígenos – ciclofosfamida, flutamida, rasburicase, ifosfamida, hidroxiureia;
- Antibióticos – dapsona, sulfonamidas, nitrofurantoína, ácido para-aminossalicílico;
- Antimaláricos – cloroquina, primaquina, quinina;
- Anticonvulsivantes – fenitoína, valproato de sódio, fenobarbital;
- Outros medicamentos – acetaminofeno (paracetamol), metoclopramida (para problemas de estômago e antienjoo), sulfassalazina (para problemas inflamatórios), iodopovidona (antisséptico de uso tópico).

Se tiver dúvidas sobre algum destes medicamentos, fale com o seu médico.

## **Gravidez e amamentação**

EXPAREL liposomal **NÃO** é recomendado a mulheres grávidas e mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos. Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado este medicamento.

EXPAREL liposomal passa para o leite materno em níveis muito baixos e pode causar reações adversas graves no seu bebé. Aconselhe-se com o seu médico antes de amamentar o seu bebé. Caberá a ele decidir se deve parar de amamentar o seu bebé ou se não lhe deve ser administrado este medicamento.

## **Condução de veículos e utilização de máquinas**

EXPAREL liposomal pode afetar a sua capacidade de sentir as coisas ou de se mover normalmente durante um período até 5 dias depois de lhe ter sido administrado o medicamento. Não deve conduzir ou utilizar ferramentas ou máquinas, se tiver algum destes efeitos indesejáveis.

## **EXPAREL liposomal contém sódio**

Este medicamento contém 21 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis de 10 ml e 42 mg em cada frasco para injetáveis de 20 ml. Isto é equivalente a 1,1% e 2,1%, respetivamente, da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

## **3. Como lhe será administrado EXPAREL liposomal**

EXPAREL liposomal ser-lhe-á administrado pelo seu médico durante a sua cirurgia.

A dose recomendada que lhe será administrada será decidida pelo seu médico. Dependerá do tipo de alívio da dor de que necessita e da parte do corpo onde será injetado o medicamento. Também dependerá do tamanho do local cirúrgico e do seu estado físico.

EXPAREL liposomal ser-lhe-á administrado sob a forma de injeção. O seu médico injetará EXPAREL liposomal num dos seguintes locais:

- o local da cirurgia;
- perto dos nervos que servem a zona do corpo que foi submetida à cirurgia.

### **Se lhe for administrado mais EXPAREL liposomal do que deveria**

EXPAREL liposomal destina-se a ser utilizado por médicos qualificados que verificarão a sua tensão arterial, ritmo cardíaco, taxa respiratória, estado de consciência e monitorizarão quaisquer sinais que indiquem que você recebeu demasiada bupivacaína após a administração de EXPAREL liposomal.

**Procure cuidados médicos urgentes** se notar algum dos seguintes efeitos indesejáveis depois de lhe ter sido administrado EXPAREL liposomal (ver também a secção 4 deste folheto). Estes são sinais de ter recebido demasiada bupivacaína.

- ataques (convulsões);
- perda de consciência;
- sentir-se inquieto ou ansioso;
- dificuldade em falar;
- sentir-se tonto ou atordoado;
- sentir enjoos ou vômitos
- dormência e formigueiro na boca e nos lábios;
- alterações na visão, audição ou paladar;
- tremores ou contrações musculares;
- sentir-se sonolento, confuso ou não completamente alerta;
- tensão arterial aumentada ou diminuída;
- ritmo cardíaco aumentado ou diminuído.

### **Se falhar uma dose de EXPAREL liposomal**

É improvável que falhe uma dose. EXPAREL liposomal ser-lhe-á administrado pelo seu médico apenas uma vez (durante a sua cirurgia).

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Procure cuidados médicos urgentes** se tiver qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis que foram comunicados com a utilização de outros anestésicos locais (ver secção 2):

- ritmo cardíaco anormal/irregular, tensão arterial baixa, desmaio, tonturas ou atordoamento, fadiga, falta de ar, dor no peito, paragem cardíaca (sintomas de reação cardiovascular).
- inquietude, ansiedade, dificuldade em falar, atordoamento, enjoos (náuseas) ou mal-estar (vômitos), dormência e formigueiro na boca e lábios, sabor metálico na boca, acufeno (isto é, zumbido nos ouvidos), tonturas, visão enevoada, tremores ou contrações musculares, depressão, sonolência, convulsões (sintomas de reação do sistema nervoso central).
- urticária ou erupção na pele, inchaço em redor dos olhos, face, lábios, boca ou garganta, falta de ar ou dificuldade em respirar, batimento cardíaco rápido, enjoos, vômitos, sentir-se tonto ou a desmaiar, ou febre (sintomas de reação alérgica).

- pele pálida ou acinzentada/azulada, falta de ar, sentir-se atordoado ou tonto, confusão, palpitações, dor no peito, ritmo cardíaco irregular, convulsões ou coma (sintomas de meta-hemoglobinemia).

**Outros efeitos indesejáveis podem incluir:**

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- distorção do paladar;
- prisão de ventre;
- sentir enjoos ou vômitos;
- perda de sensação na boca.

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- sentir-se quente;
- nódoas negras ou quedas;
- resultados alterados das análises ao sangue;
- dor nas articulações;
- mobilidade diminuída ou movimentos corporais involuntários/não-controlados;
- lesão, dor, espasmos, contração ou fraqueza nos músculos;
- sensação de ardor;
- dor de cabeça;
- perda de sensibilidade;
- comichão na pele ou irritação na pele.

**Raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- desconforto abdominal, enfartamento ou indigestão;
- diarreia;
- boca seca, dificuldade ou dor ao engolir;
- comichão no interior da boca;
- excesso de saliva na boca;
- calafrios;
- dor (no abdómen, local do ferimento, músculos, virilha, mãos ou pés);
- inchaço nos tornozelos, pés, pernas ou articulações;
- rigidez nas articulações;
- ECG anormal;
- sangue vivo a sair pelo ânus, normalmente com as fezes;
- sentir cansaço;
- paralisia parcial;
- dificuldade respiratória;
- vermelhidão da pele ou em redor do local do ferimento;
- complicações (como por exemplo, vermelhidão, inchaço, dor) no local do ferimento;
- transpiração excessiva;
- descoloração das unhas.

**Desconhecido** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- incapacidade de urinar (isto é, esvaziar total ou parcialmente a bexiga);
- EXPAREL liposomal não funciona.

Alguns dos efeitos indesejáveis acima referidos podem ser observados mais frequentemente em crianças e adolescentes com idade igual ou superior a 6 anos.

## **Efeitos indesejáveis adicionais observados em crianças e adolescentes com idade igual ou superior a 6 anos**

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- anemia

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- sensação de formiguelo ('picadas e alfinetadas');
- perda de audição;
- respiração acelerada;
- recobro retardado da anestesia.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar EXPAREL liposomal**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

EXPAREL liposomal também pode ser conservado a temperatura ambiente (inferior a 25°C) até 30 dias em frascos para injetáveis selados e fechados. Os frascos para injetáveis não devem voltar a ser refrigerados.

### Após a primeira abertura

A estabilidade química e física em uso de EXPAREL liposomal retirado dos frascos para injetáveis e transferido para seringas de polipropileno foi demonstrada para 48 horas, quando conservado no frigorífico (2°C a 8°C) ou 6 horas quando conservado à temperatura ambiente (inferior a 25°C). De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado de imediato. Se não for utilizado de imediato, os períodos de conservação em uso e condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem ultrapassar as 24 horas a uma temperatura de 2°C a 8°C, a não ser que a abertura tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

### Após diluição

A estabilidade química e física em uso de EXPAREL liposomal, quando misturado com outras formulações de bupivacaína, foi demonstrada para 24 horas à temperatura ambiente (inferior a 25°C). Quando misturado com solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução de Ringer com lactato, a estabilidade química e física em uso foi demonstrada para 4 horas, quando conservado no frigorífico (2°C a 8°C) e à temperatura ambiente (inferior a 25°C). De um ponto de vista microbiológico, a não ser que o método de diluição evite o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado de imediato. Se não for utilizado de imediato, os períodos de conservação em uso e condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de EXPAREL liposomal**

A substância ativa é bupivacaína. Cada ml contém 13,3 mg de bupivacaína liposomal numa dispersão injetável de libertação prolongada.

Cada frasco para injetáveis de 10 ml de dispersão injetável de libertação prolongada contém 133 mg de bupivacaína como base livre.

Cada frasco para injetáveis de 20 ml de dispersão injetável de libertação prolongada contém 266 mg como base de bupivacaína livre.

Os outros componentes são dierucoil fosfatidilcolina (DEPC), dipalmitoil fosfatidilglicerol (DPPG), colesterol para uso parentérico, tricaprilina, cloreto de sódio, ácido fosfórico e água para preparações injetáveis.

### **Qual o aspeto de EXPAREL liposomal e conteúdo da embalagem**

EXPAREL liposomal é uma dispersão injetável de libertação prolongada branca a esbranquiçada.

Está disponível em frascos para injetáveis de vidro de uso único de 10 ml ou 20 ml com uma rolha de borracha de butil cinzenta com uma face em etileno tetrafluoroetileno e um selo *flip-tear-up* (de “puxar e romper”) em alumínio/polipropileno.

Cada embalagem contém 4 ou 10 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

### **Fabricante**

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular de Autorização de Introdução no Mercado:

### **Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

---

**A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**

Importante: Consulte o Resumo das Características do Medicamento (RCM) antes de utilizar.

Cada frasco para injetáveis de EXPAREL liposomal destina-se a uma única utilização.

Os frascos para injetáveis de EXPAREL liposomal devem ser refrigerados entre 2°C a 8°C. EXPAREL liposomal não deve ser congelado.

Os frascos para injetáveis fechados e selados de EXPAREL liposomal também podem ser conservados a temperatura ambiente (inferior a 25°C) até 30 dias. Os frascos para injetáveis não devem voltar a ser refrigerados.

#### Após a primeira abertura

A estabilidade química e física em uso de EXPAREL liposomal retirado dos frascos para injetáveis e transferido para seringas de polipropileno foi demonstrada durante 48 horas, quando conservado no frigorífico (2°C a 8°C) ou 6 horas quando conservado à temperatura ambiente (inferior a 25°C). De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado de imediato. Se não for utilizado de imediato, os períodos de conservação em uso e condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem ultrapassar as 24 horas a uma temperatura de 2°C a 8°C, a não ser que a abertura tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

#### Após diluição

A estabilidade química e física em uso de EXPAREL liposomal, quando misturado com outras formulações de bupivacaína, foi demonstrada para 24 horas à temperatura ambiente (inferior a 25°C). Quando misturado com solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução de Ringer com lactato, a estabilidade química e física em uso foi demonstrada para 4 horas, quando conservado no frigorífico (2°C a 8°C) e à temperatura ambiente (inferior a 25°C). De um ponto de vista microbiológico, a não ser que o método de diluição evite o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado de imediato. Se não for utilizado de imediato, os períodos de conservação em uso e condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

Os frascos para injetáveis de EXPAREL liposomal devem ser visualmente inspecionados antes da administração. Os frascos para injetáveis devem ser suavemente invertidos para voltar a suspender as partículas na dispersão imediatamente antes da retirada do frasco para injetáveis. Podem ser necessárias várias inversões, se o conteúdo do frasco para injetáveis tiver assentado.

EXPAREL liposomal destina-se apenas a administração de dose única. A dose máxima não deve exceder 266 mg (20 ml). A dose recomendada para infiltração local baseia-se no tamanho do local cirúrgico, volume necessário para cobrir a área e fatores individuais do doente que podem ter impacto na segurança de um anestésico local tipo amida (ver RCM, secção 4.2).

EXPAREL liposomal pode ser administrado na dispersão pronta a utilizar ou diluído numa concentração até 0,89 mg/ml (isto é, diluição 1:14 por volume) com solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) ou solução de Ringer com lactato. EXPAREL liposomal não deve ser misturado com quaisquer outros medicamentos nem diluído em água ou outros agentes hipotónicos, uma vez que isso resultará na rutura das partículas lipossomais.

EXPAREL liposomal é uma preparação lipossómica e não deve ser utilizada indiferentemente com quaisquer outras formulações de bupivacaína. O cloridrato de bupivacaína (formulações de libertação imediata) e EXPAREL liposomal podem ser administrados em simultâneo na mesma seringa, desde que a razão da dose de miligramas de solução de bupivacaína e EXPAREL liposomal não exceda 1:2. A quantidade total de cloridrato de bupivacaína e EXPAREL liposomal a ser coadministrada não deve exceder os 400 mg equivalentes de cloridrato de bupivacaína em adultos. A quantidade de bupivacaína em EXPAREL liposomal é expressa como a base livre de bupivacaína, portanto, quando se calcular a dose total de bupivacaína para coadministração, a quantidade de bupivacaína de EXPAREL liposomal deve ser convertida para o equivalente de cloridrato de bupivacaína multiplicando a dose de EXPAREL liposomal com um fator de 1,128.

Recomenda-se precaução quando se coadministrar EXPAREL liposomal e cloridrato de bupivacaína, especialmente quando se administrar em áreas altamente vascularizadas onde é esperada uma absorção sistémica mais elevada (ver RCM, secção 4.4).

A administração de EXPAREL liposomal pode seguir-se à administração de lidocaína após um intervalo de 20 minutos ou mais.

Quando é aplicado um antisséptico de uso tópico, tal como a iodopovidona, deve deixar-se secar o local antes de EXPAREL liposomal ser administrado no local. Não se deve deixar EXPAREL liposomal entrar em contacto com antissépticos como a iodopovidona em solução.

EXPAREL liposomal deve ser injetado lentamente (geralmente 1 a 2 ml por injeção) utilizando uma agulha de 25 Gauge ou de maior diâmetro. O local cirúrgico deve ser aspirado frequentemente, quando clinicamente apropriado, durante a administração para verificar se existe sangue e para minimizar o risco de injeção intravascular inadvertida.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.