

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml dispersie injectabilă cu eliberare prelungită

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml dispersie injectabilă cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține 13,3 mg bupivacaină în dispersie lipozomală multiveziculară.

Fiecare flacon de 10 ml de dispersie injectabilă cu eliberare prelungită conține bupivacaină 133 mg.

Fiecare flacon de 20 ml de dispersie injectabilă cu eliberare prelungită conține bupivacaină 266 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

- Fiecare flacon de 10 ml conține sodiu 21 mg.
- Fiecare flacon de 20 ml conține sodiu 42 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Dispersie injectabilă cu eliberare prelungită.

Dispersie lipozomală apoasă, de culoare albă până la aproape albă.

Dispersia are valoarea pH cuprinsă între 5,8 și 7,8 și este izotonă (260 -330 mOsm/kg).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

EXPAREL liposomal este indicat (vezi pct. 5.1):

- pentru inducerea blocului de plex brahial sau blocului de nerv femural în cadrul tratamentului durerii postoperatorii la adulți;
- pentru inducerea blocului regional în cadrul tratamentului durerii postoperatorii somatice cauzate de plăgile chirurgicale de dimensiune mică până la medie la adulți și copii cu vârsta peste 6 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

EXPAREL liposomal trebuie să fie administrat într-un cadru în care există personal calificat și echipamente de resuscitare corespunzătoare pentru a trata cu promptitudine pacienții care prezintă dovezi de toxicitate neurologică sau cardiacă.

Doze

Doza recomandată de EXPAREL liposomal la adulți și copii cu vârsta peste 6 ani se bazează pe următorii factori:

- Dimensiunea locului unde s-a practicat intervenția chirurgicală
- Volumul necesar pentru acoperirea suprafeței
- Factori specifici pacientului

Nu trebuie să fie depășită o doză maximă de 266 mg (20 ml de medicament nediluat).

Bloc regional (infiltrații în jurul plăgilor chirurgicale de dimensiune mică până la medie)

- La pacienții cărora li s-au îndepărtat chirurgical monturile (*hallux valgus*), a fost administrată o doză totală de 106 mg (8 ml) EXPAREL liposomal, din care o cantitate de 7 ml a fost infiltrată în țesuturile din jurul osteotomiei și o cantitate de 1 ml a fost infiltrată în țesutul subcutanat.
- La pacienții cărora li s-a efectuat intervenția de hemoroidectomie, pentru a obține blocul regional, o doză totală de 266 mg (20 ml) EXPAREL liposomal a fost diluată cu 10 ml de soluție salină izotonă, obținându-se o cantitate totală de 30 ml, divizată ulterior în șase alicote de 5 ml, care au fost injectate prin vizualizarea sfincterului anal sub forma unui cadran de ceas și infiltrarea lentă a câte unei alicote în dreptul fiecărei ore pare.
- La pacienții copii și adolescenți cu vârsta peste 6 ani, EXPAREL liposomal trebuie administrat la o doză de până la 4 mg/kg (maximum 266 mg). EXPAREL liposomal poate fi administrat fie „ca atare”, fie diluat cu soluție salină izotonă (0,9%) în vederea creșterii volumului până la concentrația finală de 0,89 mg/ml (adică raport de diluție în volum 1:14). Volumul total de diluție va depinde de lungimea inciziei. Sunt furnizate exemple la pct. 6.6.

Bloc nervos periferic (bloc de nerv femural și bloc de plex brahial)

- La pacienții cărora li s-a efectuat intervenția de artroplastie totală de genunchi (ATG), o doză totală de 266 mg (20 ml) EXPAREL liposomal a fost administrată pentru inducerea blocului de nerv femural.
- La pacienții cărora li s-a efectuat artroplastia totală de umăr sau refacerea coafei rotatorilor, o doză totală de 133 mg (10 ml) EXPAREL liposomal a fost diluată cu 10 ml de soluție salină normală, obținându-se un volum total de 20 ml, și a fost administrată pentru inducerea blocului de plex brahial.

Administrare concomitentă cu alte anestezice locale

Efectele toxice ale anestezicelor locale sunt aditive, iar administrarea lor concomitentă, ținând cont de doza de anestezic local și de profilul farmacocinetic extins al EXPAREL liposomal, trebuie să fie utilizată cu precauție, incluzând monitorizarea pentru decelarea efectelor neurologice și cardiovasculare asociate cu toxicitatea sistemică a anestezicelor locale. Vezi pct. 4.5.

EXPAREL liposomal este un preparat lipozomal și nu trebuie să fie utilizat în mod interschimbabil cu nicio altă formă farmaceutică a bupivacainei. Clorhidratul de bupivacaină (formele farmaceutice cu eliberare imediată) și EXPAREL liposomal pot fi administrate simultan în aceeași seringă, cu condiția ca raportul dintre doza în miligrame de soluție de bupivacaină și EXPAREL liposomal să nu depășească 1:2. Dacă se prepară un amestec, cantitatea totală de bupivacaină utilizată (EXPAREL liposomal + bupivacaină HCl) nu trebuie să depășească 400 mg de echivalenți ai bupivacainei HCl la adulți. Pentru mai multe informații, vezi pct. 4.4.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste)

Este necesară precauție în alegerea dozei de EXPAREL liposomal la pacienții vârstnici, deoarece se cunoaște că bupivacaina este excretată în proporție substanțială de rinichi, iar riscul de reacții toxice la bupivacaină poate fi mai mare la pacienții cu funcție renală afectată. Nu este necesară nicio ajustare a dozei; totuși, nu poate fi exclusă sensibilitatea mai mare a unor persoane mai în vârstă (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Riscul de căderi poate crește în cazul pacienților vârstnici.

Insuficiență renală

Se cunoaște că bupivacaina sau metaboliții săi sunt excretați în proporție substanțială de rinichi, iar riscul de reacții toxice poate fi mai mare la pacienții cu funcție renală afectată. Trebuie să se ia în

considerare funcția renală afectată atunci când se selectează doza de EXPAREL liposomal (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Bupivacaina este metabolizată la nivel hepatic. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6) sau insuficiență hepatică moderată (scor Child Pugh 7-9). Există date insuficiente pentru a recomanda utilizarea EXPAREL liposomal la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh ≥ 10) (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea EXPAREL liposomal pentru administrarea ca bloc regional la copii cu vârsta cuprinsă între 1 și sub 6 ani sau ca bloc nervos la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

EXPAREL liposomal nu trebuie utilizat la copii cu vârsta mai mică de 1 an, deoarece nou-născuții și copiii mici au o capacitate redusă de a metaboliza anestezicele din cauza sistemului hepatic imatur.

Mod de administrare

EXPAREL liposomal este exclusiv pentru administrare prin infiltrații sau administrare perineurală.

EXPAREL liposomal este destinat exclusiv pentru administrare în doză unică.

EXPAREL liposomal trebuie să fie injectat lent (în general, 1-2 ml per injecție), cu aspirație frecventă, când se impune din punct de vedere clinic, pentru a verifica prezența sângelui și a reduce la minimum riscul de injectare intravasculară accidentală.

EXPAREL liposomal se administrează cu un ac de 25 G sau de calibru mai mare, pentru a menține integritatea structurală a particulelor de bupivacaină lipozomală.

Pentru instrucțiuni privind prepararea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipersensibilitate la bupivacaină sau la medicamentele anestezice locale de tip amidic.
- Anestezie de bloc paracervical în obstetrică, din cauza riscului de bradicardie fetală sau deces fetal.
- Administrare intravasculară.
- Administrare intraarticulară (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Eficacitatea și siguranța nu au fost stabilite în cazul intervențiilor chirurgicale majore la nivel abdominal, vascular și toracic.

Toxicitatea sistemică a anestezicelor locale (TSAL)

Deoarece există riscul potențial de reacții adverse severe care pun viața în pericol asociate cu administrarea bupivacainei, orice medicament care conține bupivacaină trebuie să fie administrat într-un cadru în care există personal calificat și echipamente pentru a trata cu promptitudine pacienții care prezintă dovezi de toxicitate neurologică sau cardiacă.

După injectarea bupivacainei, trebuie să se efectueze monitorizarea atentă și constantă a semnelor vitale cardiovasculare și respiratorii (ajustarea ventilației) și a stării de conștiență a pacientului. Agitația, anxietatea, vorbirea incoerentă, pierderea echilibrului, amorțeala și furnicăturile la nivelul

gurii și buzelor, gustul metalic, tinitusul, amețea, vederea încețoșată, tremorul, fasciculațiile, depresia sau somnolența pot fi semnele de avertizare precoce ale toxicității sistemului nervos central.

Concentrațiile sanguine toxice ale anestezicelor locale deprimă conductivitatea cardiacă și excitabilitatea, ceea ce poate duce la bloc atrioventricular, aritmii ventriculare și stop cardiac, care poate fi letal. În plus, concentrațiile sanguine toxice ale anestezicelor locale deprimă contractilitatea miocardului și provoacă vasodilatație periferică, ducând la scăderea debitului cardiac și a tensiunii arteriale.

Urgențele acute din cauza toxicității neurologice sau cardiovasculare a anestezicelor locale sunt asociate în general cu concentrațiile plasmatice mari întâlnite în timpul utilizării terapeutice a anestezicelor locale sau din cauza injectării intravasculare accidentale a soluției de anestezic local (vezi pct. 4.3 și 4.9).

Injectarea unor doze repetate de bupivacaină și de alte medicamente care conțin amide poate determina creșteri semnificative ale concentrațiilor plasmatice cu fiecare doză repetată, din cauza acumulării lente a substanței active sau a metaboliților săi, sau din cauza degradării metabolice lente. Toleranța la concentrațiile sanguine crescute variază în funcție de starea pacientului.

După punerea pe piață au fost observate posibile cazuri de toxicitate sistemică a anestezicelor locale. Deși majoritatea celor cu consemnarea timpului până la debut au fost observate în mai puțin de o oră de la administrarea EXPAREL liposomal, a fost raportat un număr mic de cazuri cu mai mult de 24 de ore până la debut. Pentru EXPAREL liposomal nu s-a constatat nicio corelație între cazurile de posibilă toxicitate sistemică a anestezicelor locale cu procedura chirurgicală sau calea de administrare, însă administrarea repetată a EXPAREL liposomal, supradozajul sau utilizarea concomitentă cu alte anestezice locale pot crește riscul de toxicitate sistemică a anestezicelor locale (vezi pct. 4.5).

Efecte neurologice

Reacțiile sistemului nervos central sunt caracterizate de excitație și/sau deprimare. Pot surveni agitație, anxietate, amețea, tinitus, vedere încețoșată sau tremor, cu posibilă evoluție la convulsii. Totuși, excitația poate fi tranzitorie sau absentă, deprimarea fiind prima manifestare a unei reacții adverse. Aceasta poate fi urmată rapid de somnolență, care poate evolua la pierdere a conștienței și stop cardiorespirator. Alte efecte la nivelul sistemului nervos central pot include greață, vărsături, frisoane și constricție pupilară. Incidența convulsiilor asociate cu utilizarea anestezicelor locale variază în funcție de procedura utilizată și de doza totală administrată.

Efectele neurologice care urmează după inducerea blocului regional pot include anestezie persistentă, parestezii, slăbiciune și paralizie; recuperarea după toate acestea poate fi lentă, incompletă sau poate lipsi.

Afectarea funcției cardiovasculare

De asemenea, bupivacaina trebuie să fie utilizată cu precauție la pacienții cu funcție cardiovasculară afectată, deoarece aceștia pot avea o capacitate mai mică de a compensa modificările funcționale asociate cu prelungirea conducerii atrioventriculare indusă de aceste medicamente.

Insuficiență hepatică

Bupivacaina este metabolizată la nivel hepatic; prin urmare, trebuie să fie utilizată cu precauție la pacienții cu boală hepatică. Pacienții cu boală hepatică severă sunt expuși unui risc mai mare de a dezvolta concentrații plasmatice toxice, din cauza incapacității lor de a metaboliza normal anestezicele locale. În cazul subiecților cu boală hepatică moderată până la severă, trebuie să se ia în considerare monitorizarea mai intensă pentru decelarea toxicității sistemice a anestezicelor locale (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență renală

Numai 6 % din doza de bupivacaină se excretă sub formă nemodificată în urină. Se cunoaște că metabolizii bupivacainei sunt excretați preponderent de rinichi. Excreția în urină este afectată de perfuzia urinară și de factorii care modifică pH-ul urinar. Acidifierea urinei accelerează eliminarea pe cale renală a anestezicelor locale. Diverșii parametri farmacocinetici ai anestezicelor locale pot fi modificați semnificativ de prezența bolii renale, de factorii care modifică pH-ul urinar și de circulația sangvină renală. Astfel, riscul de reacții toxice la acest medicament poate fi mai mare la pacienții cu funcție renală afectată.

Reacții alergice

Reacțiile de tip alergic pot apărea rar ca rezultat al hipersensibilității la anestezicul local sau la alte componente ale medicamentului. Aceste reacții sunt caracterizate de semne cum sunt: urticarie, prurit, eritem, angioedem (inclusiv edem laringian), tahicardie, strănut, greață, vărsături, amețală, sincopă, transpirație excesivă, temperatură crescută, și posibil simptome similare anafilaxiei (inclusiv hipotensiune arterială severă). A fost raportată sensibilitatea încrucișată între substanțele aparținând grupei de anestezice locale de tip amidic. Simptomele alergice trebuie să fie tratate simptomatic.

Condroliză

Infiltrațiile intraarticulare cu anestezice locale, inclusiv EXPAREL liposomal, după procedurile de artroscopie și alte proceduri chirurgicale sunt contraindicate (vezi pct. 4.3). După punerea pe piață au existat raportări de condroliză la pacienții cărora li s-au efectuat aceste infiltrații.

Methemoglobinemie

În asociere cu utilizarea anestezicelor locale au fost raportate cazuri de methemoglobinemie. Deși toți pacienții prezintă risc de methemoglobinemie, sugarii cu vârsta sub 6 luni și pacienții cu deficit de glucoză-6-fosfat dehidrogenază, methemoglobinemie congenitală sau idiopatică, funcție cardiacă sau pulmonară compromisă, sau expunere concomitentă la agenți oxidanți sau la metabolizii acestora (vezi pct. 4.5) sunt mai susceptibili să dezvolte manifestări clinice ale afecțiunii. Dacă anestezicele locale trebuie să fie utilizate la acești pacienți, se recomandă monitorizarea atentă pentru decelarea simptomelor și semnelor de methemoglobinemie.

Semnele și simptomele de methemoglobinemie pot apărea imediat sau pot fi tardive, apărând la câteva ore după expunere, și sunt caracterizate de modificarea culorii pielii (cianozare) și de culoarea anormală a sângelui. Valorile methemoglobinei pot continua să crească; prin urmare, este necesar tratamentul imediat, pentru a evita reacțiile adverse mai grave la nivelul sistemului nervos central și la nivel cardiovascular, inclusiv convulsii, comă, aritmii și deces. Administrarea bupivacainei trebuie să fie întreruptă, la fel și administrarea oricărui alt medicament oxidant. În funcție de severitatea simptomelor, pacienții pot răspunde la tratamentul suportiv (adică oxigenoterapie, hidratare). Simptomele mai severe pot necesita tratament cu albastru de metilen, transfuzie de schimb sau oxigen hiperbaric.

Atenționări și precauții specifice pentru EXPAREL liposomal

Diferitele forme farmaceutice ale bupivacainei nu sunt bioechivalente chiar dacă doza exprimată în miligrame este aceeași. Prin urmare, nu este posibilă conversia dozelor din alte forme farmaceutice ale bupivacainei în EXPAREL liposomal și vice versa. Nu trebuie să fie înlocuit cu alte medicamente care conțin bupivacaină.

Se recomandă precauție la administrarea concomitentă a EXPAREL liposomal și a bupivacainei HCl, în special atunci când se administrează în regiuni intens vascularizate, în care se preconizează o absorbție sistemică mai mare. Amestecarea EXPAREL cu alte anestezice locale nu a fost studiată la copii și nu este recomandată.

Utilizarea EXPAREL liposomal urmată de administrarea de alte forme farmaceutice ale bupivacainei nu a fost studiată în studiile clinice. Totuși, în funcție de situația clinică, poate fi administrat clorhidratul de bupivacaină, ținând cont de profilurile farmacocinetice relevante și de specificul fiecărui pacient. La fel ca în cazul tuturor anestezielor locale, medicii trebuie să evalueze riscul de toxicitate sistemică a anestezielor locale, în funcție de doza totală, în raport cu momentul administrării.

EXPAREL liposomal nu a fost evaluat pentru următoarele utilizări și, prin urmare, nu este recomandat pentru aceste tipuri de analgezie sau căi de administrare:

- epidurală
- intratecală

EXPAREL liposomal nu este recomandat pentru utilizare pentru inducerea blocului de nerv femural dacă planul de recuperare a pacientului include mobilizarea precoce și tratarea ambulatorie (vezi pct. 4.7). Deficitul senzorial și/sau motor poate apărea în asociere cu utilizarea EXPAREL liposomal; totuși, acest lucru este temporar, iar gradul și durata deficitului variază în funcție de locul injectării și de doza administrată. Conform observațiilor din studiile clinice, orice deficit senzorial și/sau motor temporar poate dura până la 5 zile.

Excipienți cu efect cunoscut

Sodiu

Acest medicament conține 21 mg sodiu per flacon de 10 ml și 42 mg sodiu per flacon de 20 ml, echivalent cu 1,1 % și respectiv 2,1 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizarea EXPAREL liposomal cu alte anestezice locale

Administrarea suplimentară de anestezice locale în decurs de 96 de ore după administrarea de EXPAREL liposomal trebuie să țină cont de expunerea totală la bupivacaină.

EXPAREL liposomal trebuie să fie utilizat cu precauție la pacienții cărora li se administrează alte anestezice locale sau substanțe active înrudite structural cu anestezicele locale de tip amidic, de exemplu anumite antiaritmice, cum sunt lidocaina și mexiletina, deoarece efectele toxice sistemice sunt cumulative.

Alte medicamente care conțin bupivacaină

Efectul asupra proprietăților farmacocinetice și/sau fizico-chimice ale EXPAREL liposomal atunci când este administrat concomitent cu bupivacaină HCl depinde de concentrație. Prin urmare, bupivacaina HCl poate fi administrată simultan în aceeași seringă, cu condiția ca raportul dintre doza în miligrame de soluție de bupivacaină HCl și EXPAREL liposomal să nu depășească 1:2. Cantitatea totală de bupivacaină HCl și cea de EXPAREL liposomal administrate concomitent nu trebuie să depășească 400 mg de echivalenți ai bupivacainei HCl la adulți (vezi pct. 4.4 și 6.6).

Anestezice locale care nu conțin bupivacaină

EXPAREL liposomal trebuie să fie amestecat numai cu bupivacaină, deoarece s-a demonstrat că amestecarea cu lidocaină, ropivacaină sau mepivacaină provoacă o eliberare imediată a bupivacainei din lipozomii multiveziculari ai sistemului de administrare a medicamentului. Atunci când EXPAREL liposomal este amestecat cu lidocaină, lidocaina se leagă de lipozomi, determinând dezlocuirea și eliberarea imediată a bupivacainei. Această dezlocuire poate fi prevenită dacă se asigură că EXPAREL liposomal este administrat la cel puțin 20 de minute după administrarea lidocainei. Nu există date care să susțină administrarea altor anestezice locale înainte de administrarea EXPAREL liposomal.

Medicamente oxidante

Pacienții cărora li se administrează anestezice locale pot prezenta un risc crescut de a dezvolta methemoglobinemie atunci când sunt expuși concomitent la următoarele medicamente oxidante:

- Nitrați/nitriți – nitroglicerină, nitroprusidă, oxid azotic, protoxid de azot
- Anestezice locale – benzocaină, lidocaină, bupivacaină, mepivacaină, tetracaină, prilocaină, procaină, articaină, ropivacaină
- Medicamente antineoplazice – ciclofosfamidă, flutamidă, rasburicază, izofamidă, hidroxiuree
- Antibiotice – dapsonă, sulfonamide, nitrofurantoină, acid para-aminosalicilic
- Antimalarice – clorochină, primachină
- Anticonvulsivante – fenitoină, valproat de sodiu, fenobarbital
- Alte medicamente – paracetamol, metoclopramidă, sulfonamide (de exemplu, sulfasalazină), chinină

Alte medicamente

Atunci când se utilizează local un antiseptic, de exemplu iod povidonă, zona trebuie lăsată să se usuce, înainte de a se administra EXPAREL liposomal în locul respectiv. EXPAREL liposomal nu trebuie lăsat să intre în contact cu antiseptice cum este iod povidonă în soluție (vezi și pct. 6.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea bupivacainei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). EXPAREL liposomal nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Bupivacaina și metabolitul său, pipecoloxilidida, sunt prezente în laptele matern la valori mici. Nu există informații disponibile cu privire la efectele medicamentului asupra sugarilor sau la efectele medicamentului asupra secreției de lapte. Din cauza potențialului de reacții adverse grave la sugari, trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu EXPAREL liposomal, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu există date clinice privind efectele EXPAREL liposomal asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Bupivacaina poate avea influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie să fie informați în prealabil că bupivacaina în dispersie liposomală poate provoca pierderea temporară a senzațiilor sau a funcției motorii. Deficitul senzorial și/sau motor potențial asociat cu utilizarea EXPAREL liposomal este temporar, iar gradul și durata variază în funcție de locul injectării, calea de administrare (adică bloc regional sau bloc nervos), și de doza administrată; deficitul poate dura până la 5 zile, conform observațiilor din studiile clinice.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 5\%$) asociate cu EXPAREL liposomal în studiile clinice au fost disgeuzie (6,0 %) și hipoestezie bucală (6,5 %).

Cele mai importante reacții adverse grave asociate cu EXPAREL liposomal au fost reacții toxice sistemice. Reacțiile toxice sistemice se prezintă de obicei la scurt timp după administrarea bupivacainei, dar în unele cazuri pot fi întârziate. Toxicitatea severă a sistemului nervos din cauza EXPAREL liposomal poate avea drept rezultat convulsii ($< 0,001\%$ din datele de după punerea pe piață). Toxicitatea cardiacă severă din cauza EXPAREL liposomal poate avea drept rezultat disritmia gravă (0,7 % în studiile clinice), hipotensiunea arterială gravă (0,7 % în studiile clinice), și/sau stop cardiac ($< 0,001\%$ din datele de după punerea pe piață).

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse la adulți

Reacțiile adverse asociate cu EXPAREL liposomal la adulți din studiile clinice și supravegherea de după punerea pe piață sunt prezentate mai jos în Tabelul 1 în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, organe și sisteme și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Tabelul reacțiilor adverse la medicament (RAM) la adulți

Aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse la medicament
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută	Hipersensibilitate
Tulburări psihice	Rare	Stare de confuzie, anxietate
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Disgeuzie
	Mai puțin frecvente	Disfuncție motorie, deficit senzorial, amețelă, somnolență, hipoestezie, senzație de arsură, cefalee
	Rare	Sincopă, monoplegie, presincopă, letargie
	Cu frecvență necunoscută	Convulsii, paralizie
Tulburări oculare	Rare	Afectare a vederii, vedere încetșată
Tulburări acustice și vestibulare	Rare	Diplacuzie
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Bradicardie, tahicardie
	Rare	Fibrilație atrială, tahiaritmie, tahicardie sinusală
	Cu frecvență necunoscută	Stop cardiac
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială
	Rare	Hipertensiune arterială, hiperemie facială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rare	Apnee, hipoxie, atelectazie, dispnee, durere orofaringiană
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Vărsături, constipație, hipoestezie bucală, greață
	Rare	Hematochezie, disfagie, distensie abdominală, disconfort abdominal, durere în etajul abdominal inferior, diaree, hipersecreție salivară, xerostomie, dispepsie, prurit la nivelul cavității bucale, parestezie orală
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Urticarie, prurit generalizat, prurit, iritație a pielii
	Rare	Erupție cauzată de medicament, hiperhidroză, eritem, erupție cutanată tranzitorie, modificare a culorii unghiilor

Aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse la medicament
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Mobilitate scăzută, slăbiciune musculară, spasme musculare, fasciculații musculare, artralgie
	Rare	Inflamație articulară, durere inghinală, rigiditate articulară, durere toracică musculoscheletică, durere la nivelul extremităților
Tulburări renale și ale căilor urinare	Cu frecvență necunoscută	Retenție urinară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente	Febră
	Rare	Edem periferic, durere toracică de etiologie non-cardiacă, frisoane, senzație de căldură, durere la locul injectării, durere
	Cu frecvență necunoscută	Lipsă de eficacitate
Investigații diagnostice	Mai puțin frecvente	Valori crescute ale creatininei sanguine, valori serice crescute ale alanin aminotransferazei, valori serice crescute ale aspartat aminotransferazei
	Rare	Elevație a segmentului ST pe electrocardiogramă, valori crescute ale enzimelor hepatice, număr crescut de globule albe în sânge
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Mai puțin frecvente	Contuzie, edem post-procedural, cădere
	Rare	Leziuni musculare, serom, complicație a plăgii, eritem la locul inciziei, durere procedurală
	Cu frecvență necunoscută	Toxicitate sistemică a anesteziei locale

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse la copii și adolescenți

Reacțiile adverse asociate cu EXPAREL liposomal la copii și adolescenți din studiile clinice și supravegherea de după punerea pe piață sunt prezentate mai jos în Tabelul 2 în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, organe și sisteme și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 Tabelul reacțiilor adverse la medicament (RAM) la copii și adolescenți

Aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse la medicament
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Anemie
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Hipersensibilitate
Tulburări psihice	Frecvente	Anxietate
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Hipoestezie, parestzie, senzație de arsură, amețală, disgeuzie și sincopă
	Cu frecvență necunoscută	Somnolență
Tulburări oculare	Frecvente	Afectare a vederii, vedere încețoșată
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Hipoacuzie
Tulburări cardiace	Foarte frecvente	Tahicardie
	Frecvente	Bradicardie
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Hipotensiune arterială
	Frecvente	Hipertensiune arterială

Aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse la medicament
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Dispnee, tahipnee
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Vărsături, constipație, greață
	Frecvente	Durere abdominală, diaree, hipoestezie orală, dispepsie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Prurit
	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Spasme musculare
	Frecvente	Durere toracică musculoscheletică, durere la nivelul extremităților, slăbiciune musculară, spasme musculare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Durere toracică, pirexie
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Frecvente	Întârzierea recuperării după anestezie, serom, cădere
	Cu frecvență necunoscută	Toxicitate sistemică a anestezicelor locale

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

Au fost primite raportări rare privind supradozajul cu EXPAREL liposomal în monoterapie sau în asociere cu alt anestezic local. După atingerea unor concentrații sanguine mari ale anestezicelor locale, pot apărea reacții toxice sistemice, care implică în primul rând sistemul nervos central și sistemul cardiovascular. Aproximativ 30 % din raportările de supradozaj au fost asociate cu reacții adverse.

Semnele și simptomele supradozajului pot include simptome la nivelul SNC (parestezie periorală, amețală, dizartrie, confuzie, obnubilare, tulburări senzoriale și vizuale și în cele din urmă convulsii) și efecte cardiovasculare (de la hipertensiune arterială și tahicardie la deprimare miocardică, hipotensiune arterială, bradicardie și asistolă).

Abordarea terapeutică a supradozajului

La primul semn de supradozaj cu anestezic local, trebuie să se administreze oxigen.

Primul pas în abordarea terapeutică a convulsiilor, precum și în cazuri de hipoventilație sau apnee, constă în asigurarea imediată a permeabilității căilor respiratorii și a ventilației asistate sau controlate cu oxigen și a unui sistem de administrare capabil să permită presiunea pozitivă imediată la nivelul căilor respiratorii pe mască. Imediat după instituirea acestor măsuri de ventilare, trebuie să fie evaluat caracterul adecvat al circulației, ținând cont de faptul că medicamentele utilizate pentru tratarea convulsiilor deprimă uneori circulația, atunci când sunt administrate intravenos. În cazul în care convulsiile persistă, în pofida suportului respirator adecvat, și dacă acest lucru este permis de statusul circulator, pot fi administrate intravenos doze dintr-un barbituric cu acțiune de durată ultrascurtă (de exemplu, tiopental sau tiamilal) sau dintr-o benzodiazepină (de exemplu, diazepam), care pot fi crescute în trepte mici. În tratamentul de susținere în caz de deprimare circulatorie poate fi necesară administrarea de lichide intravenoase și, când este cazul, administrarea unui vasopresor impus de situația clinică (de exemplu, efedrină pentru a crește forța de contracție a miocardului).

Dacă nu sunt tratate imediat, atât convulsiile, cât și deprimarea cardiovasculară pot determina hipoxie, acidoză, bradicardie, disritmii și stop cardiac. Dacă survine stopul cardiac, trebuie să se instituie măsuri standard de resuscitare cardiopulmonară.

Poate fi indicată intubarea endotraheală cu utilizarea medicamentelor după administrarea inițială a oxigenului pe mască, dacă apar dificultăți în menținerea permeabilității căii respiratorii sau dacă este indicat suportul prelungit prin ventilație (asistată sau controlată).

Emulsia lipidică a fost utilizată pentru tratarea unor cazuri de supradozaj după punerea pe piață.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: anestezice, amide, codul ATC: N01BB01

Mecanism de acțiune

Bupivacaina are caracteristici chimice și farmacologice similare celor ale anestezicelor locale de tip amidic. Este un omolog al mepivacainei și este înrudită chimic cu lidocaina.

Anestezicele locale blochează generarea și conducerea impulsurilor nervoase; se presupune că acest efect este realizat prin creșterea pragului de excitație electrică a nervului, încetinirea propagării impulsului nervos și reducerea ratei de creștere a potențialului de acțiune.

Efecte farmacodinamice

Absorbția sistemică a anestezicelor locale produce efecte asupra sistemului cardiovascular și a sistemului nervos central. La concentrațiile sangvine obținute cu dozele terapeutice uzuale și căile de administrare recomandate, modificările conducerii cardiace, excitabilitatea, refractoritatea, contractilitatea și rezistența vasculară periferică sunt minime. Totuși, concentrațiile sangvine toxice ale anestezicelor locale deprimă conductivitatea cardiacă și excitabilitatea, ceea ce poate duce la bloc atrioventricular, aritmii ventriculare și stop cardiac, care poate fi letal. În plus, concentrațiile sangvine toxice ale anestezicelor locale deprimă contractilitatea miocardului și provoacă vasodilatație periferică, ducând la scăderea debitului cardiac și a tensiunii arteriale.

Valorile plasmatiche ale bupivacainei asociate cu toxicitatea pot varia. Deși s-a raportat că concentrațiile de 2000 până la 4000 ng/ml produc simptome SNC subiective precoc de toxicitate a bupivacainei, simptomele de toxicitate au fost raportate și la valori mai mici, de exemplu 800 ng/ml.

Eficacitate și siguranță clinică

Studii clinice care confirmă eficacitatea

Eficacitatea EXPAREL liposomal a fost evaluată în patru studii controlate în regim dublu-orb, la care au participat 703 pacienți cu durere acută moderată până la severă (intensitate a durerii ≥ 4 pe o scală de la 0 la 10). Durerea acută a fost evaluată timp de 24 de ore după îndepărtarea chirurgicală a monturilor, 48 de ore după artroplastia totală de umăr/refacerea coafei rotatorilor și 72 de ore după hemoroidectomie și artroplastie totală de genunchi. Dintre cei 703 pacienți, la 352 s-a administrat tratament cu EXPAREL liposomal și la 351 s-a administrat placebo. Pacienții au fost de sexul corespunzător pentru tipul de intervenție chirurgicală (raport bărbați/femei de 329/374), vârsta medie a fost de 53,4 ani [intervalul 18-88 ani (23,2 % [n = 163] cu vârsta ≥ 65 ani și 6,3 % [n = 44] cu vârsta ≥ 75 ani [adică vârstnici]), IMC 27,9 kg/m² (intervalul 18,7-43,9), rasa a fost predominant caucaziană (82,9 %). Criteriul final de evaluare principal pentru toate studiile-pivot a fost aria de sub curbă (ASC) a scorului intensității durerii. Terapia analgezică de urgență a fost disponibilă în toate studiile și a fost adaptată tipului de intervenție chirurgicală și practicii clinice de la momentul desfășurării studiului.

Tabelul 3 Rezumatul rezultatelor referitoare la criteriile finale de evaluare cheie privind durerea din studiile de Fază 3

Studiu/Tipul de intervenție chirurgicală	Doza de EXPAREL liposomal (n) / Control (n)	Criteriu final de evaluare principal	Diferența de tratament (Î 95 %)	Valoarea p ^a
Rezumatul rezultatelor referitoare la criteriile finale de evaluare cheie privind durerea din studiile de analgezie locală				
Bloc regional / hemoroidectomie	266 mg (94) / Placebo (93)	ASC NRS-R ₀₋₇₂	-61 (-90, -31)	< 0,0001
Bloc regional / Îndepărtarea chirurgicală a monturilor	106 mg (97) / Placebo (96)	ASC NRS-R ₀₋₂₄	-22 (-35, -10)	0,0005
Rezumatul rezultatelor referitoare la criteriile finale de evaluare cheie privind durerea din studiile de analgezie regională				
Bloc de nerv femural / ATG ^b	266 mg (92) / Placebo (91)	ASC NRS-R ₀₋₇₂	-96,5 (-144, -49)	< 0,0001
Bloc de plex nervos brahial / ATU/RRC	133 mg (69) / Placebo (71)	ASC VAS ₀₋₄₈	-118 (-151, -84)	< 0,0001

^a: valoarea p pentru non-inferioritate; b: Studiul ATG a fost un studiu combinat de fază 2 (Partea 1) și Fază 3 (Partea 2); aici sunt prezentate doar rezultatele din Faza 3.

ASC: aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp; NRS-R: scala de evaluare numerică în repaus; ATG: artroplastie totală de genunchi; VAS: scala analogică vizuală; ATU: artroplastie totală de umăr; RCR: refacerea coafei rotatorilor; (n): numărul de subiecți.

Tabelul 4 Rezumatul rezultatelor referitoare la criteriile finale de evaluare cheie privind opioidele din studiile de Fază 3

Tipul de bloc / Tipul de intervenție chirurgicală	Doza de EXPAREL liposomal / Control	Opioide de urgență Utilizarea medicamentelor	Subiecți netratați cu opioide
Rezumatul rezultatelor referitoare la criteriile finale de evaluare cheie privind opioidele din studiile de analgezie locală			
Bloc regional / hemoroidectomie	266 mg / Placebo	Media geometrică a LS: 9,9 față de 18,2 MME (reducere cu 45 % a raportului mediilor geometrice ale LS în 72 de ore; p=0,0006)	Fără opioide până la 72 de ore (26/94) în grupul de tratament cu EXPAREL liposomal față de (9/93) în grupul cu administrare de placebo (p=0,0007)
Bloc regional / Îndepărtarea chirurgicală a monturilor	106 mg / Placebo	Media LS 3,8 față de 4,7 în cazul administrării de comprimate [reducere cu 19 % a numărului mediu de comprimate de Percocet (5 mg oxycodonă / 325 mg paracetamol); p=0,0077]	Fără opioide până la 24 de ore (7/97) în grupul de tratament cu EXPAREL liposomal față de (1/96) în grupul cu administrare de placebo (p=0,040)

Tipul de bloc / Tipul de intervenție chirurgicală	Doza de EXPAREL liposomal / Control	Opioid de urgență Utilizarea medicamentelor	Subiecți netratați cu opioide
Rezumatul rezultatelor referitoare la criteriile finale de evaluare cheie privind opioidele din studiile de analgezie regională			
Bloc de nerv femural ^a / ATG	266 mg / Placebo	Media geometrică a LS: 93,2 față de 122,1 MME (reducere cu 26 % a raportului mediilor geometrice ale celor mai mici pătrate la 72 de ore; p=0,0016)	Nu au existat subiecți netratați cu opioide în decurs de 72 de ore în niciunul dintre grupuri
Bloc de plex nervos brahial / ATU/RCR	133 mg / Placebo	Media LS: 25,0 față de 109,7 MME (reducere cu 77 % a raportului mediilor geometrice ale celor mai mici pătrate la 48 de ore; p<0,0001)	Fără opioide în decurs de 48 de ore (9/69) în grupul de tratament cu EXPAREL liposomal față de (1/71) în grupul cu administrare de placebo (p=0,008)

^a: Studiul ATG a fost un studiu combinat de fază 2 (Partea 1) și fază 3 (Partea 2).

ATG: artroplastie totală de genunchi; ATU: artroplastie totală de umăr; RCR: refacere a coafei rotatorilor; MME = metoda momentelor; LS = cele mai mici pătrate.

Dintre cei 1645 de pacienți din studiile clinice cu utilizare a EXPAREL liposomal pentru inducerea blocului regional și blocului nervos periferic, 469 de pacienți au avut vârsta de 65 de ani sau peste, iar 122 de pacienți au avut vârsta de 75 de ani sau peste.

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu EXPAREL liposomal la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în analgezia postoperatorie (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Siguranța și farmacocinetica EXPAREL în cazul utilizării ca bloc regional la pacienții copii și adolescenți cu vârsta peste 6 ani sunt susținute de datele obținute din studiul 319, un studiu de fază 3, în regim deschis, multicentric pentru evaluarea EXPAREL când se administrează prin infiltrație la subiecții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și sub 17 ani cărora li s-a efectuat o intervenție chirurgicală la nivelul coloanei vertebrale (Grupul 1, n=61) și la subiecții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 12 ani cărora li s-a efectuat o intervenție chirurgicală la nivelul coloanei vertebrale sau o intervenție chirurgicală cardiacă (Grupul 2, n=34). În Grupul 1, subiecții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra o doză unică de EXPAREL 4 mg/kg (maximum 266 mg) sau bupivacaină HCl 2 mg/kg (maximum 175 mg). În Grupul 2, tuturor subiecților li s-a administrat o doză unică de EXPAREL 4 mg/kg (maximum 266 mg). Obiectivul primar al studiului a constat în evaluarea farmacocineticii EXPAREL la copii cu vârsta peste 6 ani.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

EXPAREL liposomal este bupivacaină încapsulată în sistemul de administrare a medicamentelor liposomal multivezicular. La administrare, bupivacaina este eliberată lent din lipozomi într-o perioadă de timp îndelungată.

Absorbție

Administrarea de EXPAREL liposomal determină valori plasmatice sistemice detectabile ale bupivacainei până la 96 de ore după infiltrația locală și până la 120 de ore după inducerea blocului nervos. În general, după inducerea blocurilor nervoase periferice s-au constatat valori plasmatice sistemice ale bupivacainei pe o durată mai mare, în comparație cu infiltrația locală. Valorile plasmatice sistemice ale bupivacainei după administrarea de EXPAREL liposomal nu sunt corelate cu

eficacitatea locală. Rata de absorbție sistemică a bupivacainei depinde de doza totală de medicament administrată, de calea de administrare și de vascularizarea locului de administrare.

Datele statistice descriptive ale parametrilor farmacocinetici ai dozelor reprezentative de EXPAREL liposomal în indicațiile de inducere a blocului regional și a blocului nervos periferic la adulți sunt prezentate în Tabelul 5, respectiv Tabelul 6.

Tabelul 5 Rezumatul parametrilor farmacocinetici pentru bupivacaină după administrarea dozelor unice de EXPAREL liposomal pentru inducerea blocului regional la adulți

Parametri	Administrare la locul intervenției chirurgicale	
	Îndepărtarea chirurgicală a monturilor 106 mg (8 ml)	Hemoroidectomie 266 mg (20 ml)
	(N=26)	(N=25)
C _{max} (ng/ml)	166 (92,7)	867 (353)
T _{max} (ore)	2 (0,5-24)	0,5 (0,25-36)
ASC _(0-t) (oră•ng/ml)	5864 (2038)	16 867 (7868)
ASC _(inf) (oră•ng/ml)	7105 (2283)	18 289 (7569)
t _{1/2} (ore)	34 (17)	24 (39)

ASC_{0-t} = aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp de la momentul t₀ la momentul ultimei concentrații plasmatice cuantificabile; ASC_{inf} = aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp de la momentul t₀ extrapolată la infinit; C_{max} = concentrația plasmatică maximă; T_{max} = timpul până la atingerea C_{max}; t_{1/2} = timpul de înjumătățire plasmatică terminal aparent prin eliminare.

Tabelul 6 Rezumatul parametrilor farmacocinetici pentru bupivacaină după administrarea dozelor unice de EXPAREL liposomal pentru inducerea blocului nervos periferic la adulți

Parametri	Bloc nervos periferic (intervenție chirurgicală)			
	Bloc de nerv femural (artroplastie totală de genunchi)		Bloc de plex nervos brahial (artroplastie totală de umăr)	
	133 mg (10 ml)	266 mg (20 ml)	133 mg (10 ml)	266 mg (20 ml)
	(N = 19)	(N = 21)	(N = 32)	(N = 32)
C _{max} (ng/ml)	282 (127)	577 (289)	209,35 (121)	460,93 (188)
T _{max} (ore)	72	72	48	49
ASC _(0-t) (oră•ng/ml)	11 878 (7 870)	22 099 (11 137)	11426,28 (7855)	28669,07 (13205)
ASC _(inf) (oră•ng/ml)	18 452 (12 092)	34 491 (5 297)	12654,57 (8031)	28774.03 (13275)
t _{1/2} (ore)	29,0 (24)	18,2 (6)	11 (4)	15 (6)

ASC_{0-t} = aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp de la momentul t₀ la momentul ultimei concentrații plasmatice cuantificabile; ASC_{inf} = aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp de la momentul t₀ extrapolată la infinit; C_{max} = concentrația plasmatică maximă; T_{max} = timpul până la atingerea C_{max}; t_{1/2} = timpul de înjumătățire plasmatică terminal aparent prin eliminare.

Distribuție

În cazul EXPAREL liposomal, bupivacaina este eliberată din matricea lipozomală DepoFoam de un mecanism complex care implică reorganizarea membranelor lipidice ale barierei și difuzarea ulterioară a medicamentului pe o perioadă de timp îndelungată. După ce bupivacaina este eliberată din EXPAREL liposomal și absorbită sistemic, se preconizează că distribuția bupivacainei este aceeași ca pentru orice formă farmaceutică în soluție a bupivacainei HCl.

Bupivacaina este distribuită într-o anumită măsură în toate țesuturile corpului, iar concentrațiile mari sunt prezente în organele intens vascularizate, cum sunt ficatul, plămânii, inima și creierul. Rata și

gradul de difuzie depind de gradul de legare de proteinele plasmatică, de gradul de ionizare și de gradul de solubilitate în lipide. Bupivacaina are o capacitate mare de legare de proteinele plasmatică (95 %), predominant de α 1-glicoproteina acidă și, de asemenea, de albumină la concentrații plasmatică mai mari. Legarea bupivacainei de proteinele plasmatică este dependentă de concentrația plasmatică. În literatura de specialitate a fost raportat pentru bupivacaină un raport de extracție hepatică de 0,37 după administrarea i.v. Pentru bupivacaină a fost raportat un volum de distribuție la starea de echilibru de 73 l.

Metabolizare

Anestezicele locale de tip amidic, cum este bupivacaina, sunt metabolizate preponderent la nivel hepatic, prin glucuronoconjugare. Bupivacaina este metabolizată în proporție mare, după cum dovedește cantitatea mică de medicament nemetabolizat prezentă în urină. Pipecolilxilidina (PPX) este principalul metabolit al bupivacainei; aproximativ 5 % din bupivacaină este convertită în PPX. S-a demonstrat că enzima hepatică principală implicată în formarea PPX este CYP3A4, utilizând microzomi hepatici, deși CYP2C19 și CYP2D6 pot avea un rol minor. Hidroxilarea inelului aromatic este, de asemenea, o cale principală de metabolizare, care determină formarea unor metaboliți minori. Se presupune că componentele lipidice ale lipozomului parcurg o cale de metabolizare similară cu a lipidelor formate în mod natural.

Eliminare

Rinichiul este principalul organ de excreție pentru majoritatea anestezicelor locale și metaboliții acestora. Numai 6 % din bupivacaină se excretă sub formă nemodificată în urină. Diverșii parametri farmacocinetici ai anestezicelor locale pot fi modificați semnificativ de prezența bolii renale, de factorii care modifică pH-ul urinar și de circulația sangvină renală. Pe baza acestor cunoștințe, clinicienii trebuie să procedeze cu precauție atunci când administrează orice anestezic local la pacienții cu boală renală, inclusiv EXPAREL liposomal. Din modelele de farmacocinetică populațională bazate pe studiile clinice cu EXPAREL liposomal, clearance-ul aparent variază de la 22,9 l/oră în cazul studiilor cu infiltrație în plagă la 10,6 l/oră în analgezia regională, iar din cauză că constanta de absorbție este mai lentă decât constanta de eliminare (cinetică „flip-flop”), reflectă rata de absorbție.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Profilurile farmacocinetice ale bupivacainei după administrarea EXPAREL ca bloc regional în doză unică au fost similare la subiecții copii și adolescenți și la subiecții adulți în cadrul procedurilor chirurgicale echivalente. Rezumatul parametrilor farmacocinetici ai EXPAREL când se administrează ca bloc regional în cadrul procedurilor spinale sau cardiotoracice la pacienții copii și adolescenți cu vârsta peste 6 ani este prezentat în Tabelul 7.

Tabelul 7 Rezumatul parametrilor farmacocinetici ai bupivacainei cu EXPAREL și bupivacaină HCl

Nr. studiu	Grup de pacienți	Medicament de studiu (doză)	C _{max} total (ng/ml)	T _{max} total (ore)	ASC _(0-t) (ng*oră/ml)	ASC _(0-inf) (ng*oră/ml)
			Medie (abatere standard)	Mediană (min., max.)	Medie (abatere standard)	Medie (abatere standard)
Proceduri spinale						
319	Grupul 1: între 12 și sub 17 ani (N = 16)	EXPAREL 4 mg/kg	357 (121)	1,1 (0,3; 26,1)	9 043 (3 763)	14 246 (9 119)
	Grupul 1: între 12 și sub 17 ani (N = 15)	Bupivacaină 2 mg/kg	564 (321)	0,9 (0,3; 2,5)	5 233 (2 538)	5 709 (3 282)
	Grupul 2: între 6 și sub 12 ani (N = 2)	EXPAREL 4 mg/kg	320 (165)	7,4 (2,4; 12,3)	10 250 (5 957)	11 570 (7 307)
Proceduri cardiotoracice						
319	Grupul 2: între 6 și sub 12 ani (N = 21)	EXPAREL 4 mg/kg	447 (243)	22,7 (0,2; 54,5)	16 776 (7 936)	26 164 (28 038)

Vârșnici

În modelele de farmacocinetică populațională bazate pe studiile clinice pentru indicația de inducere a blocului nervos și infiltrații în plagă, s-a observat o scădere cu aproximativ 29 % a clearance-ului la pacienții vârstnici, fapt care nu s-a considerat că are relevanță clinică.

Insuficiență hepatică

Diverșii parametri farmacocinetici ai anestezicelor locale pot fi modificați semnificativ de prezența bolii hepatice. Un studiu de administrare a EXPAREL liposomal la pacienți cu boală hepatică ușoară până la moderată a constatat că nu este necesară ajustarea dozei la acești pacienți. Totuși, pe baza cunoștințelor despre anestezicele locale de tip amidic cum este bupivacaina, clinicienii trebuie să ia în considerare faptul că pacienții cu boală hepatică, în special cei cu boală hepatică severă, pot fi mai susceptibili la toxicitățile potențiale ale anestezicelor locale de tip amidic.

Insuficiență renală

Analiza farmacocineticii populaționale a datelor din studiile clinice pentru EXPAREL liposomal utilizat pentru indicația de inducere a blocului nervos nu a indicat niciun efect al insuficienței renale ușoare sau moderate. EXPAREL liposomal nu a fost studiat la subiecți cu insuficiență renală severă.

Farmacocinetica populațională

Pe baza analizei de farmacocinetică populațională pentru indicația de inducere a blocului de nerv periferic, vârsta, sexul, greutatea corporală și rasa nu au avut niciun efect cu semnificație clinică asupra farmacocineticii EXPAREL liposomal.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii pe termen lung la animale pentru a evalua potențialul carcinogen al bupivacainei. Potențialul mutagenic al bupivacainei nu a fost determinat.

Bupivacaina traversează placenta. Bupivacaina a produs toxicitate asupra dezvoltării când a fost administrată subcutanat la femele gestante de șobolan și iepure în doze cu relevanță clinică. A fost observată o creștere a incidenței deceselor embriofetale la iepure și scăderea supraviețuirii puilor la șobolan. Efectul bupivacainei asupra fertilității nu a fost determinat.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dierucoilfosfatidilcolină (DEPC)
Dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG)
Colesterol pentru administrare parenterală
Tricaprilină
Clorură de sodiu
Acid fosforic
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

EXPAREL liposomal nu trebuie să fie diluat cu apă sau alte substanțe hipotone, deoarece acest lucru va determina perturbarea particulelor lipozomale.

Antisepticele topice, cum este iod povidona, au demonstrat o interacțiune puternică cu EXPAREL liposomal atunci când soluțiile au fost amestecate. Acest lucru este determinat de proprietățile surfactante ale antisepticelor, care interacționează cu lipidele. Totuși, dacă antisepticele topice sunt aplicate pe suprafața pielii și sunt lăsate să se usuce înainte de administrarea locală a EXPAREL liposomal, nu se preconizează nicio interacțiune în practica clinică normală (vezi pct. 4.5).

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoanele sigilate: 2 ani.

După prima deschidere

Stabilitatea fizico-chimică în uz a EXPAREL liposomal extras din flacoane și transferat în seringi din polipropilenă a fost demonstrată pentru 48 de ore în condiții de păstrare în frigider (la temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C) sau 6 ore în condiții de păstrare la temperatura camerei (sub 25 °C).

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie să se utilizeze imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpii și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 de ore la temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C, cu excepția cazului în care deschiderea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

După diluare

Stabilitatea fizico-chimică în uz a EXPAREL liposomal în amestec cu alte forme farmaceutice ale bupivacainei a fost demonstrată timp de 24 de ore la temperatura camerei (sub 25 °C). În amestec cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau soluție Ringer lactat, stabilitatea fizico-chimică în uz a fost demonstrată timp de 4 ore în condiții de păstrare la frigider (la temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C) și la temperatura camerei (sub 25 °C). Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care diluarea previne riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie să fie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpii și condițiile de păstrare în uz sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacoanele sigilate: a se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.

Flacoanele sigilate pot fi păstrate, de asemenea, la temperatura camerei (sub 25 °C) timp de 30 de zile. Flacoanele nu trebuie introduse din nou în frigider.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din sticlă de tip I, de 10 ml sau 20 ml, pentru o singură utilizare, cu dop gri din cauciuc butilic, cu strat din etilenetetrafluoretină și sigiliu din aluminiu/polipropilenă de tip detașabil prin tragere.

Disponibil în ambalaje cu 4 sau 10 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Flacoanele de EXPAREL liposomal sunt destinate exclusiv pentru o singură utilizare.

Flacoanele de EXPAREL liposomal trebuie să fie inspectate vizual înainte de administrare. Se răstoarnă ușor de mai multe ori, pentru a asigura resuspensia particulelor în dispersie, imediat înainte de extragerea din flacon.

EXPAREL liposomal trebuie să fie administrat utilizând un ac de 25 G sau de calibru mai mare, pentru a menține integritatea structurală a particulelor lipozomale de bupivacaină.

EXPAREL liposomal poate fi administrat în dispersie gata de utilizare sau diluat până la o concentrație finală de maximum 0,89 mg/ml (adică raport de diluție în volum 1:14) cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau soluție Ringer lactat.

Volumul infiltrat median pentru procedurile spinale în cadrul Studiului 319 (31 cm x 2 părți x 3 straturi / 1,5 ml infiltrat la fiecare 1 cm) a fost de 124 ml. Volumul infiltrat median pentru procedurile cardiace în cadrul Studiului 319 (13 cm x 2 părți x 3 straturi / 1,5 ml infiltrat la fiecare 1 cm) a fost de 52 ml.

Clorhidratul de bupivacaină (formele farmaceutice cu eliberare imediată) pot fi administrate simultan în aceeași seringă, cu condiția ca raportul dintre doza în miligrame de soluție de bupivacaină HCl și EXPAREL liposomal să nu depășească 1:2. Cantitatea totală de bupivacaină HCl și cea de EXPAREL liposomal administrate concomitent nu trebuie să depășească 400 mg de echivalenți ai bupivacainei HCl la adulți. Cantitatea de bupivacaină din EXPAREL liposomal este exprimată sub forma bazei libere a bupivacainei; astfel, când se calculează doza totală de bupivacaină pentru administrare concomitentă, cantitatea de bupivacaină din EXPAREL liposomal trebuie să fie convertită în echivalentul bupivacainei HCl înmulțind doza de EXPAREL liposomal cu 1,128.

Dacă se prepară un amestec de EXPAREL liposomal cu bupivacaină sau soluție salină sau ambele, nu contează ordinea în care sunt combinate componentele.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1489/001

EU/1/20/1489/002

EU/1/20/1489/003

EU/1/20/1489/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 noiembrie 2020

Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

**A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml dispersie injectabilă cu eliberare prelungită
bupivacaină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon de 10 ml de dispersie injectabilă cu eliberare prelungită conține bupivacaină 133 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), dierucoilfosfatidilcolină (DEPC), colesterol pentru administrare parenterală, tricaprilină, clorură de sodiu, acid fosforic și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie injectabilă cu eliberare prelungită

4 x flacoane de 10 ml

10 x flacoane de 10 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Flacon pentru o singură utilizare

Administrare prin infiltrație/perineurală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se citi prospectul pentru perioada de valabilitate după prima deschidere și pentru informații suplimentare despre păstrare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1489/001 4 x flacoane de 10 ml
EU/1/20/1489/002 10 x flacoane de 10 ml

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml dispersie injectabilă cu eliberare prelungită
bupivacaină
administrare prin infiltrație/perineurală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

133 mg/10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml dispersie injectabilă cu eliberare prelungită
bupivacaină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon de 20 ml de dispersie injectabilă cu eliberare prelungită conține bupivacaină 266 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), dierucoilfosfatidilcolină (DEPC), colesterol pentru administrare parenterală, tricaprilină, clorură de sodiu, acid fosforic și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie injectabilă cu eliberare prelungită

4 x flacoane de 20 ml

10 x flacoane de 20 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Flacon pentru o singură utilizare

Administrare prin infiltrație/perineurală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

A se citi prospectul pentru perioada de valabilitate după prima deschidere și pentru informații suplimentare despre păstrare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1489/003 4 x flacoane de 20 ml
EU/1/20/1489/004 10 x flacoane de 20 ml

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml dispersie injectabilă cu eliberare prelungită
bupivacaină
administrare prin infiltrație/perineurală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

266 mg/20 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

EXPAREL liposomal 133 mg/10 ml dispersie injectabilă cu eliberare prelungită EXPAREL liposomal 266 mg/20 ml dispersie injectabilă cu eliberare prelungită bupivacaină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este EXPAREL liposomal și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze EXPAREL liposomal
3. Cum vi se va administra EXPAREL liposomal
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează EXPAREL liposomal
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este EXPAREL liposomal și pentru ce se utilizează

EXPAREL liposomal este un anestezic local care conține substanța activă bupivacaină.

EXPAREL liposomal este utilizat la pacienții adulți pentru a reduce durerea într-o anumită regiune a corpului după intervenția chirurgicală (de exemplu, intervenție chirurgicală la nivelul articulației genunchiului sau a umărului).

EXPAREL liposomal este utilizat, de asemenea, la adulți și copii cu vârsta peste 6 ani pentru a reduce durerea la nivelul plăgilor chirurgicale de dimensiune mică până la medie, după intervenția chirurgicală.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze EXPAREL liposomal

NU trebuie să vi se administreze acest medicament:

- dacă sunteți alergic la bupivacaină (sau la alte anestezice locale similare) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6 al acestui prospect).
- dacă sunteți gravidă și trebuie să vi se injecteze un anestezic local în partea superioară a vaginului, lângă colul cervical. Bupivacaina poate fi foarte nocivă pentru copilul nenăscut dacă este utilizată în acest scop.
- într-un vas de sânge sau în articulații.

Atenționări și precauții

EXPAREL liposomal nu trebuie să fie utilizat în intervențiile chirurgicale majore la nivelul abdomenului, al vaselor de sânge și al toracelui.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra EXPAREL liposomal:

- dacă aveți o problemă cardiacă;
- dacă aveți probleme hepatice sau renale.

EXPAREL liposomal poate cauza pierderea temporară a senzațiilor sau a mișcării. Este posibil să observați o diferență în capacitatea dumneavoastră de a simți lucruri sau de a vă mișca normal timp de până la 5 zile după administrarea medicamentului.

Următoarele afecțiuni au fost raportate uneori în asociere cu alte anestezice locale:

- Reacții alergice

Reacțiile alergice pot apărea în cazuri rare după administrarea oricărui anestezic local. Semnele reacțiilor alergice a căror apariție trebuie să fie monitorizată includ: urticarie sau erupție pe piele, umflare în jurul ochilor, la nivelul feței, buzelor, gurii sau gâtului, senzație de lipsă de aer sau dificultăți la respirație, senzație de amețală sau de leșin, sau febră. **Solicitați asistență medicală de urgență** dacă observați oricare dintre aceste simptome după ce vi se administrează EXPAREL liposomal, deoarece, în cazuri rare, aceste reacții pot pune viața în pericol (vezi și pct. 4 din acest prospect).

- Afecțiuni neurologice

De asemenea, în unele cazuri poate apărea toxicitatea sistemului nervos central. Semnele precoce ale acestora pot include: neliniște, anxietate, dificultăți de vorbire, pierdere a echilibrului, senzație de rău (greață) sau stare de rău (vărsături), amorteală și furnicături la nivelul gurii și buzelor, gust metalic, tinitus (adică țuit în urechi), amețală, vedere încețoșată, tremurături sau spasme musculare, depresie, somnolență. **Solicitați asistență medicală de urgență** dacă observați oricare dintre aceste simptome după ce vi se administrează EXPAREL liposomal. Reacțiile adverse mai grave provocate de administrarea unei cantități prea mari de bupivacaină includ crize convulsive (convulsii), pierdere a conștienței și infarct miocardic (vezi și pct. 4 din acest prospect).

- Afecțiuni cardiovasculare

După utilizarea anestezicelor locale pot apărea uneori afecțiuni cardiovasculare. Semnele a căror apariție trebuie monitorizată includ: bătăi anormale/neregulate ale inimii, tensiune arterială scăzută, leșin, amețală sau pierdere a echilibrului, fatigabilitate (oboseală), senzație de lipsă de aer sau durere la nivelul pieptului. De asemenea, în unele cazuri poate apărea infarct miocardic. **Solicitați asistență medicală de urgență** dacă observați oricare dintre aceste simptome după ce vi se administrează EXPAREL liposomal (vezi și pct. 4 din acest prospect).

- Methemoglobinemie

Methemoglobinemia este o afecțiune a sângelui care afectează globulele roșii din sânge. Această afecțiune poate apărea imediat sau la câteva ore după utilizarea anestezicelor locale. Semnele și simptomele a căror apariție trebuie monitorizată includ: piele palidă sau de culoare gri/albastrui, senzație de lipsă de aer, senzație de pierdere a echilibrului sau leșin, confuzie, palpitații sau durere la nivelul pieptului. **Solicitați asistență medicală de urgență** dacă observați oricare dintre aceste simptome după ce vi se administrează EXPAREL liposomal. Uneori, methemoglobinemia poate cauza simptome mai grave, de exemplu bătăi neregulate ale inimii, convulsii, comă și chiar deces (vezi și pct. 4 din acest prospect).

- Condroliză

Condroliza (descompunerea cartilajului din articulațiile oaselor) a fost observată la pacienții cărora li se administrează infiltrații intraarticulare cu anestezice locale. EXPAREL liposomal nu trebuie să fie utilizat pentru infiltrații intraarticulare.

Copii și adolescenți

EXPAREL liposomal nu trebuie să fie utilizat la copii cu vârsta sub 6 ani pentru reducerea durerilor cauzate plăgile de dimensiuni mici și medii rezultate în urma intervenției chirurgicale. Acest medicament nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

EXPAREL liposomal nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani pentru reducerea durerii la nivelul unei anumite părți a corpului după intervenția chirurgicală (precum intervenția chirurgicală la articulația genuchiului sau a umărului). Acest medicament nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

EXPAREL liposomal împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente.

Administrarea anumitor medicamente împreună poate fi nocivă. În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele:

- Nitrați/nitriți – medicamente utilizate pentru a relaxa vasele de sânge și a îmbunătăți curgerea sângelui – mai ales în cazul afecțiunilor inimii – cum sunt nitroglicerina, nitroprusidă, oxid azotic, protoxid de azot
- Anestezice locale – benzocaină, lidocaină, bupivacaină, mepivacaină, tetracaină, prilocaină, procaină, artocaină, ropivacaină;
- Antiaritmice – medicamente utilizate pentru a trata bătăile neregulate ale inimii (aritmia), de exemplu lidocaină și mexiletină;
- Medicamente împotriva cancerului – ciclofosamidă, flutamidă, rasburicază, izofamidă, hidroxiuree;
- Antibiotice – dapsonă, sulfonamide, nitrofurantoină, acid para-aminosalicilic;
- Antimalarice – clorochină, primachină, chinină;
- Anticonvulsivante – fenitoină, valproat de sodiu, fenobarbital;
- Alte medicamente – paracetamol, metoclopramidă (pentru probleme stomacale și combaterea greței), sulfasalazină (pentru afecțiuni inflamatorii), iod povidonă (antiseptic topic).

Dacă nu sunteți sigur în legătură cu vreunul dintre aceste medicamente, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

EXPAREL liposomal **NU** este recomandat la femeile gravide și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode de contracepție. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.

EXPAREL liposomal este secretat în laptele matern în doze foarte mici și ar putea cauza reacții adverse grave copilului. Solicitați sfatul medicului dumneavoastră înainte de a vă alăpta copilul. Medicul va decide dacă trebuie să întrerupeți alăptarea sau dacă nu trebuie să vi se administreze acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

EXPAREL liposomal vă poate afecta capacitatea de a simți lucruri sau de a vă mișca normal timp de până la 5 zile după administrarea medicamentului. Nu trebuie să conduceți vehicule sau să utilizați unelte sau utilaje dacă aveți oricare dintre aceste reacții adverse.

EXPAREL liposomal conține sodiu

Acest medicament conține 21 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare flacon de 10 ml și 42 mg sodiu în fiecare flacon de 20 ml. Aceasta este echivalentă cu 1,1 % și respectiv 2,1 % din maximumul recomandat.

3. Cum vi se va administra EXPAREL liposomal

EXPAREL liposomal vă va fi administrat de medicul dumneavoastră în timpul intervenției chirurgicale.

Doza recomandată care vă va fi administrată va fi decisă de medicul dumneavoastră. Va depinde de tipul de ameliorare a durerii de care aveți nevoie și de partea corpului în care va fi injectat medicamentul. De asemenea, va depinde de dimensiunea locului intervenției chirurgicale și de condiția dumneavoastră fizică.

EXPAREL liposomal vă va fi administrat prin injectare. Medicul dumneavoastră va injecta EXPAREL liposomal în unul dintre următoarele locuri:

- locul intervenției chirurgicale;
- în apropierea nervilor care inervează regiunea corpului în care s-a realizat intervenția chirurgicală.

Dacă vi se administrează mai mult EXPAREL liposomal decât trebuie

EXPAREL liposomal este destinat pentru utilizare de către medici cu pregătire, care vă vor verifica tensiunea arterială, frecvența cardiacă, frecvența respiratorie, starea de conștiență, și vă vor monitoriza pentru detectarea oricăror semne care indică faptul că vi s-a administrat prea multă bupivacaină, după administrarea de EXPAREL liposomal.

Solicitați asistență medicală de urgență dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse după ce vi se administrează EXPAREL liposomal (vezi și pct. 4 din acest prospect). Acestea sunt semnele care indică faptul că s-a administrat prea multă bupivacaină.

- crize convulsive (convulsii);
- pierdere a conștienței;
- stare de neliniște sau anxietate;
- dificultăți de vorbire;
- senzație de amețală sau pierdere a echilibrului;
- greață sau vărsături;
- amorțeală și furnicături la nivelul gurii și buzelor;
- modificări ale vederii, auzului sau gustului;
- tremurături sau spasme musculare;
- senzație de somnolență, confuzie sau neatenție;
- tensiune arterială mare sau mică;
- frecvență cardiacă crescută sau scăzută.

Dacă omiteți o doză de EXPAREL liposomal

Este improbabil că veți omite o doză. EXPAREL liposomal vă va fi administrat de medicul dumneavoastră o singură dată (în timpul intervenției chirurgicale).

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Solicitați asistență medicală de urgență dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse grave care au fost raportate uneori în asociere cu alte anestezice locale (vezi pct. 2):

- bătăi anormale/neregulate ale inimii, tensiune arterială mică, leșin, amețeală sau pierdere a echilibrului, oboseală, senzație de lipsă de aer, durere la nivelul pieptului sau stop cardiac (simptome ale unei reacții cardiovasculare).
- neliniște, anxietate, dificultăți de vorbire, senzație de lipsă de echilibru, senzație de rău (greață) sau stare de rău (vărsături), amorțeală și furnicături la nivelul gurii și ale buzelor, gust metalic, tinitus (țiuit în urechi), amețeală, vedere încețoșată, tremurături sau spasme, depresie, somnolență, convulsii (simptome ale unei reacții la nivelul sistemului nervos central).
- urticarie sau erupție pe piele, umflare în jurul ochilor, la nivelul feței, buzelor, gurii sau gâtului, senzație de lipsă de aer sau dificultăți la respirație, bătăi rapide ale inimii, greață, vărsături, senzație de amețeală sau de leșin sau febră (simptome ale unei reacții alergice).
- piele palidă sau de culoare gri/albăstrui, senzație de lipsă de aer, senzație de pierdere a echilibrului sau leșin, confuzie, palpitații, durere la nivelul pieptului, bătăi neregulate ale inimii, convulsii sau comă (simptome de methemoglobinemie).

Alte reacții adverse pot include:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 de persoane):

- modificare a gustului;
- constipație;
- greață sau vărsături;
- pierdere a senzațiilor la nivelul gurii.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- senzație de căldură;
- învinețire generală sau căderi;
- rezultate anormale ale analizelor de sânge;
- durere articulară;
- mobilitate redusă sau mișcări involuntare/necontrolate ale corpului;
- leziuni, durere, spasme, tresăriri ale mușchilor sau slăbiciune musculară;
- senzație de arsură;
- durere de cap;
- pierdere a senzațiilor;
- mâncărime la nivelul pieptului pielii sau iritație a pielii.

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 de persoane):

- disconfort abdominal, balonare sau indigestie;
- diaree;
- gură uscată, dificultate sau durere la înghițire;
- mâncărime în interiorul gurii;
- exces de salivă în gură;
- frisoane;
- durere (de abdomen, la locul plăgii, la nivel muscular, inghinal, al mâinilor sau al labelor picioarelor);
- umflare la nivelul gleznelor, labelor picioarelor, picioarelor sau articulațiilor;
- rigiditate articulară;
- ECG anormal;
- scurgere de sânge proaspăt din anus, de obicei împreună cu scaunul;
- senzație de oboseală;
- paralizie parțială;
- dificultăți la respirație;
- înroșire a pielii sau înroșire în jurul locului plăgii;
- complicații (de exemplu, înroșire, umflare, durere) la locul plăgii;
- transpirație excesivă;
- modificare a culorii unghiilor.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- incapacitate de a urina (adică de a goli complet sau parțial vezica urinară);
- EXPAREL liposomal nu are efect terapeutic.

Unele dintre reacțiile adverse de mai sus se pot observa mai frecvent la copii și adolescenți cu vârsta peste 6 ani.

Reacții adverse suplimentare observate la copii și adolescenți cu vârsta peste 6 ani

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- anemie

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 de persoane):

- furnicături (senzație de înțepături);
- pierderea auzului;
- respirație rapidă;
- întârzierea recuperării după anestezie.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează EXPAREL liposomal

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.

EXPAREL liposomal poate fi păstrat, de asemenea, la temperatura camerei (sub 25 °C) timp de 30 de zile în flacoane sigilate nedeschise. Flacoanele nu trebuie să fie introduse din nou în frigider.

După prima deschidere

Stabilitatea fizico-chimică în uz a EXPAREL liposomal extras din flacoane și transferat în seringi din polipropilenă a fost demonstrată pentru 48 de ore în condiții de păstrare în frigider (la temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C) sau 6 ore în condiții de păstrare la temperatura camerei (sub 25 °C). Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie să se utilizeze imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpii și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 de ore la temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C, cu excepția cazului în care deschiderea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

După diluare

Stabilitatea fizico-chimică în uz a EXPAREL liposomal în amestec cu alte forme farmaceutice ale bupivacainei a fost demonstrată timp de 24 de ore la temperatura camerei (sub 25 °C). În amestec cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau soluție Ringer lactat, stabilitatea fizico-chimică în uz a fost demonstrată timp de 4 ore în condiții de păstrare la frigider (la temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C) și la temperatura camerei (sub 25 °C). Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care diluarea previne riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie să fie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpii și condițiile de păstrare în uz sunt responsabilitatea utilizatorului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține EXPAREL liposomal

Substanța activă este bupivacaină. Fiecare ml conține 13,3 mg bupivacaină lipozomală într-o dispersie injectabilă cu eliberare prelungită.

Fiecare flacon de 10 ml cu dispersie injectabilă cu eliberare prelungită conține 133 mg bupivacaină sub formă de bază liberă.

Fiecare flacon de 20 ml cu dispersie injectabilă cu eliberare prelungită conține 266 mg bupivacaină sub formă de bază liberă.

Celelalte componente sunt dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), dierucoilfosfatidilcolină (DEPC), colesterol pentru administrare parenterală, tricaprilină, clorură de sodiu, acid fosforic și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată EXPAREL liposomal și conținutul ambalajului

EXPAREL liposomal este o dispersie injectabilă cu eliberare prelungită, de culoare albă până la aproape albă.

Este disponibil în flacoane din sticlă de 10 ml sau 20 ml, pentru o singură utilizare, cu dop gri din cauciuc butilic, cu strat din etilenetetrafluoretilenă și sigiliu din aluminiu/polipropilenă de tip detașabil prin tragere.

Fiecare ambalaj conține 4 sau 10 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate exclusiv profesioniștilor din domeniul sănătății:

Important: vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) înainte de utilizare.

Fiecare flacon de EXPAREL liposomal este exclusiv pentru o singură utilizare.

Flacoanele de EXPAREL liposomal sigilate trebuie să fie păstrate în frigider la temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C. EXPAREL liposomal nu trebuie să fie congelat.

De asemenea, flacoanele de EXPAREL liposomal sigilate, nedeschise, pot fi păstrate la temperatura camerei (sub 25 °C) timp de maximum 30 de zile. Flacoanele nu trebuie să fie introduse din nou în frigider.

După prima deschidere

Stabilitatea fizico-chimică în uz a EXPAREL liposomal extras din flacoane și transferat în seringi din polipropilenă a fost demonstrată pentru 48 de ore în condiții de păstrare în frigider (la temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C) sau 6 ore în condiții de păstrare la temperatura camerei (sub 25 °C). Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie să se utilizeze imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpii și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 de ore la temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C, cu excepția cazului în care deschiderea/diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

După diluare

Stabilitatea fizico-chimică în uz a EXPAREL liposomal în amestec cu alte forme farmaceutice ale bupivacainei a fost demonstrată timp de 24 de ore la temperatura camerei (sub 25 °C). În amestec cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau soluție Ringer lactat, stabilitatea fizico-chimică în uz a fost demonstrată timp de 4 ore în condiții de păstrare la frigider (la temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C) și la temperatura camerei (sub 25 °C). Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în

care diluarea previne riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie să fie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpii și condițiile de păstrare în uz sunt responsabilitatea utilizatorului.

Flacoanele de EXPAREL liposomal trebuie să fie inspectate vizual înainte de administrare. Se răstoarnă ușor flacoanele, pentru a asigura resuspensia particulelor în dispersie, imediat înainte de extragerea din flacon. Poate fi necesară răsturnarea de mai multe ori, în cazul în care conținutul flaconului s-a depus pe fund.

EXPAREL liposomal este destinat exclusiv pentru administrare în doză unică. Doza maximă nu trebuie să depășească 266 mg (20 ml). Doza recomandată pentru infiltrație locală se bazează pe dimensiunea locului intervenției chirurgicale, volumul necesar pentru a acoperi zona și factorii specifici pacientului care pot influența siguranța unui anestezic local de tip amidic (vezi pct. 4.2 din RCP).

EXPAREL liposomal poate fi administrat în dispersie gata de utilizare sau diluat până la o concentrație finală de maximum 0,89 mg/ml (adică raport de diluție în volum 1:14) cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau soluție Ringer lactat. EXPAREL liposomal nu trebuie să fie amestecat cu alte medicamente și nici să nu fie diluat cu apă sau alte substanțe hipotone, deoarece acest lucru va determina perturbarea particulelor lipozomale.

EXPAREL liposomal este un preparat lipozomal și nu trebuie să fie utilizat în mod interschimbabil cu nicio altă formă farmaceutică a bupivacainei. Clorhidratul de bupivacaină (formele farmaceutice cu eliberare imediată) și EXPAREL liposomal pot fi administrate simultan în aceeași seringă, cu condiția ca raportul dintre doza în miligrame de soluție de bupivacaină și EXPAREL liposomal să nu depășească 1:2. Cantitatea totală de bupivacaină HCl și cea de EXPAREL liposomal administrate concomitent nu trebuie să depășească 400 mg de echivalenți ai bupivacainei HCl la adulți. Cantitatea de bupivacaină din EXPAREL liposomal este exprimată sub forma bazei libere a bupivacainei; astfel, când se calculează doza totală de bupivacaină pentru administrare concomitentă, cantitatea de bupivacaină din EXPAREL liposomal trebuie să fie convertită în echivalentul bupivacainei HCl înmulțind doza de EXPAREL liposomal cu 1,128.

Se recomandă precauție la administrarea concomitentă a EXPAREL liposomal și a bupivacainei HCl, în special atunci când se administrează în regiuni intens vascularizate, în care se preconizează o absorbție sistemică mai mare (vezi pct. 4.4 din RCP).

EXPAREL liposomal poate fi administrat după lidocaină, dacă respectivele administrări sunt separate de un interval de 20 de minute sau mai mult.

Atunci când se utilizează local un antiseptic, de exemplu iod povidonă, locul trebuie lăsat să se usuce înainte de a se administra EXPAREL liposomal în locul respectiv. EXPAREL liposomal nu trebuie lăsat să intre în contact cu antiseptice cum este iod povidona în soluție.

EXPAREL liposomal trebuie să fie injectat lent (în general, 1-2 ml per injecție) utilizând un ac de 25 G sau de calibru mai mare. În timpul administrării, locul intervenției chirurgicale trebuie să fie aspirat frecvent, când se impune din punct de vedere clinic, pentru a verifica prezența sângelui și a reduce la minimum riscul de injectare intravasculară accidentală.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.