

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

EXPAREL liposomal 133 mg/10 mL dispersion injectable à libération prolongée

EXPAREL liposomal 266 mg/20 mL dispersion injectable à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un mL contient 13,3 mg de bupivacaïne dans une dispersion liposomale multivésiculaire.

Un flacon de 10 mL de dispersion injectable à libération prolongée contient 133 mg de bupivacaïne.

Un flacon de 20 mL de dispersion injectable à libération prolongée contient 266 mg de bupivacaïne.

Excipient(s) à effet notoire :

- Chaque flacon de 10 mL contient 21 mg de sodium.
- Chaque flacon de 20 mL contient 42 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion injectable à libération prolongée.

Dispersion liposomale aqueuse de couleur blanche à blanc cassé.

La dispersion injectable à libération prolongée a un pH compris entre 5,8 et 7,8 et elle est isotonique (260 à 330 mOsm/kg).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

EXPAREL liposomal est indiqué (voir rubrique 5.1) :

- chez les adultes pour le traitement de la douleur postopératoire par bloc du plexus brachial ou bloc fémoral ;
 - chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus pour le traitement de la douleur nociceptive postopératoire résultant de plaies chirurgicales de petite taille ou de taille moyenne par bloc du site opératoire (infiltration locale).

4.2 Posologie et mode d'administration

EXPAREL liposomal doit être administré dans une structure disposant d'un personnel formé et d'un équipement de réanimation approprié pour la prise en charge rapide des patients présentant des signes de toxicité neurologique ou cardiaque.

Posologie

La dose recommandée d'EXPAREL liposomal chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus est basée sur les facteurs suivants :

- dimensions du site opératoire
- volume nécessaire pour couvrir la zone
- facteurs individuels liés au patient

Ne pas dépasser une dose maximale de 266 mg (20 mL de médicament non dilué).

Bloc du site opératoire (infiltration autour des plaies chirurgicales de taille petite à moyenne)

- Chez des patients subissant une bunionectomie, une dose totale de 106 mg (8 mL) d'EXPAREL liposomal a été administrée, avec infiltration de 7 mL dans les tissus entourant l'ostéotomie et de 1 mL dans le tissu sous-cutané.
- Chez des patients subissant une hémorroïdectomie, une dose totale de 266 mg (20 mL) d'EXPAREL liposomal a été diluée avec 10 mL de solution de NaCl, pour un volume total de 30 mL divisé en six aliquotes de 5 mL, injectées en représentant le sphincter anal sous forme de cadran horaire et en infiltrant lentement une aliquote dans chacun des nombres pairs pour produire une analgésie localisée au site même de la plaie chirurgicale.
- Chez des enfants âgés de 6 ans et plus, EXPAREL liposomal doit être administré à une dose de 4 mg/kg (sans dépasser une dose maximale de 266 mg). EXPAREL liposomal peut être administré tel quel ou dilué avec une solution de NaCl à 0,9 % pour augmenter le volume jusqu'à une concentration finale de 0,89 mg/mL (dilution à 1:14). Le volume total de la dispersion diluée dépendra de la longueur de l'incision. Des exemples sont donnés à la rubrique 6.6.

Bloc nerveux périphérique (bloc fémoral et bloc du plexus brachial)

- Chez des patients subissant une arthroplastie totale du genou (ATG), un bloc fémoral a été réalisé en administrant une dose totale de 266 mg (20 mL) d'EXPAREL liposomal.
- Chez des patients bénéficiant d'une arthroplastie totale de l'épaule ou d'une réparation de la coiffe des rotateurs, un bloc du plexus brachial a été réalisé en administrant une dose totale de 133 mg (10 mL) d'EXPAREL liposomal diluée avec 10 mL de solution de NaCl pour un volume total de 20 mL.

Administration concomitante avec d'autres anesthésiques locaux

Les effets toxiques des anesthésiques locaux sont additifs et leur administration concomitante doit se faire avec prudence, en prenant en compte la dose de l'anesthésique local et le profil pharmacocinétique d'EXPAREL liposomal (libération prolongée). Une surveillance clinique des effets neurologiques et cardiovasculaires liés à la toxicité systémique des anesthésiques locaux est nécessaire. Voir rubrique 4.5.

EXPAREL liposomal est une préparation liposomale et ne doit pas être utilisé de façon interchangeable avec d'autres formulations de bupivacaïne. Le chlorhydrate de bupivacaïne (formulations à libération immédiate) et EXPAREL liposomal peuvent être administrés simultanément dans la même seringue dans la mesure où le rapport des doses en milligrammes de solution de bupivacaïne/EXPAREL liposomal n'est pas supérieur à 1/2. En cas de mélange, la dose totale de bupivacaïne utilisée (EXPAREL liposomal + chlorhydrate de bupivacaïne) ne doit pas excéder 400 mg d'équivalent de chlorhydrate de bupivacaïne chez les adultes. Pour plus d'informations, voir la rubrique 4.4.

Populations particulières

Patients âgés (65 ans et plus)

Des précautions s'imposent pour le choix de la dose d'EXPAREL liposomal chez les patients âgés car la bupivacaïne est éliminée en grande partie par voie rénale et le risque de réactions dues à la toxicité de la bupivacaïne peut être majoré chez les patients présentant une insuffisance rénale. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire ; cependant, une plus grande sensibilité de certains patients âgés ne peut être exclue (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Le risque de chute peut être majoré chez les patients âgés.

Insuffisance rénale

La bupivacaïne ou ses métabolites sont éliminés en grande partie par voie rénale et le risque de réactions dues à la toxicité peut être majoré chez les patients présentant une insuffisance rénale. L'insuffisance rénale doit être prise en compte lors de la sélection de la dose d'EXPAREL liposomal (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

La bupivacaïne est métabolisée par voie hépatique. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 à 6) ou modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9). Il n'existe pas de données suffisantes pour recommander l'utilisation d'EXPAREL liposomal chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh ≥ 10) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

EXPAREL liposomal peut être administré chez les enfants âgés de 6 ans et plus en dose unique de 4 mg/kg (sans dépasser une dose maximale de 266 mg) pour le traitement de la douleur nociceptive postopératoire résultant de plaies chirurgicales de petite taille ou de taille moyenne par bloc du site opératoire (infiltration locale).

La sécurité et l'efficacité d'EXPAREL liposomal administré pour le bloc du site opératoire (infiltration locale) chez les enfants âgés d'un an à moins de 6 ans et pour un bloc nerveux chez les enfants âgés d'un an à moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

EXPAREL liposomal ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins d'un an car chez les nouveau-nés et les nourrissons, la capacité à métaboliser les anesthésiques est diminuée en raison de l'immaturité du système hépatique.

Mode d'administration

EXPAREL liposomal doit uniquement être administré par infiltration ou par voie périneurale.

EXPAREL liposomal doit être administré en dose unique.

EXPAREL liposomal doit être injecté lentement (en général 1 à 2 mL par injection) avec des aspirations fréquentes lorsque cela est cliniquement approprié pour vérifier l'absence de sang et réduire le risque d'injection intravasculaire accidentelle.

EXPAREL liposomal doit être administré avec une aiguille 25 G ou de diamètre supérieur pour préserver l'intégrité structurelle des particules de bupivacaïne liposomale.

Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypersensibilité aux anesthésiques locaux de type amide.
- Anesthésie par bloc paracervical en obstétrique en raison du risque de bradycardie ou de mort fœtales.
- Administration intravasculaire.
- Administration intra-articulaire (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'efficacité et la sécurité n'ont pas été établies pour les interventions chirurgicales lourdes abdominales, vasculaires et thoraciques.

Toxicité systémique des anesthésiques locaux (TSAL)

En raison du risque potentiel d'effets indésirables sévères susceptibles d'engager le pronostic vital associés à l'administration de bupivacaïne, tous les produits contenant de la bupivacaïne doivent être administrés dans une structure disposant d'un personnel formé et d'équipements permettant la prise en charge rapide des patients présentant des signes de toxicité neurologique ou cardiaque.

Une surveillance étroite et constante des signes vitaux cardiovasculaires et respiratoires (adéquation de la ventilation) et de l'état de conscience du patient doit être mise en place après l'injection de bupivacaïne. Des manifestations telles qu'agitation, anxiété, discours incohérent, étourdissements, engourdissement et picotements de la bouche et des lèvres, goût métallique, acouphènes, sensations vertigineuses, vision trouble, tremblements, fasciculations, dépression ou somnolence peuvent être des signes précurseurs de toxicité sur le système nerveux central.

Les concentrations sanguines toxiques d'anesthésique local diminuent la conduction et l'excitabilité cardiaques, ce qui peut entraîner un bloc auriculo-ventriculaire, des arythmies ventriculaires et un arrêt cardiaque pouvant être fatal. De plus, les concentrations sanguines toxiques d'anesthésique local diminuent la contractilité myocardique et provoquent une vasodilatation périphérique entraînant une diminution du débit cardiaque et de la pression artérielle.

Les situations d'extrême urgence dues à la toxicité neurologique ou cardiovasculaire des anesthésiques locaux sont généralement liées à des concentrations plasmatiques élevées obtenues lors de l'utilisation thérapeutique d'anesthésiques locaux ou à une injection intravasculaire accidentelle d'une solution d'anesthésique local (voir rubriques 4.3 et 4.9).

L'injection de doses répétées de bupivacaïne et d'autres produits à fonction amide peut entraîner une augmentation significative des concentrations plasmatiques après chaque administration en raison d'une lente accumulation de la substance active ou de ses métabolites ou du fait d'une lente dégradation métabolique. La tolérance aux concentrations sanguines élevées varie selon l'état du patient.

Des cas potentiels de TSAL ont été observés depuis la commercialisation. Bien que la majorité des cas pour lesquels le délai d'apparition était enregistré ait été observée en moins d'une heure après l'administration d'EXPAREL liposomal, un petit nombre de cas survenus dans un délai supérieur à 24 heures a été rapporté. Il n'a pas été établi de corrélation entre les cas possibles de TSAL et l'intervention chirurgicale ou la voie d'administration, mais une administration répétée d'EXPAREL liposomal, un surdosage ou l'utilisation concomitante avec d'autres anesthésiques locaux peut majorer le risque de TSAL (voir rubrique 4.5).

Effets neurologiques

Les effets sur le système nerveux central sont caractérisés par une excitation et/ou une dépression. Une agitation, une anxiété, des sensations vertigineuses, des acouphènes, une vision trouble ou des tremblements, pouvant éventuellement évoluer en convulsions, peuvent survenir. Cependant, l'excitation peut être transitoire ou absente, la dépression étant la première manifestation d'une réaction indésirable. Cet état peut évoluer rapidement vers la somnolence suivie d'une perte de conscience et d'un arrêt respiratoire. Les autres effets neurologiques centraux peuvent être des nausées, des vomissements, des frissons et un myosis. L'incidence des convulsions associées à l'utilisation des anesthésiques locaux varie selon la procédure utilisée et la dose totale administrée.

Les effets neurologiques après un bloc du site opératoire (infiltration locale au site même de la plaie chirurgicale) peuvent comprendre une anesthésie persistante, des paresthésies, une faiblesse et une paralysie, pouvant être irréversibles ou de résolution lente ou incomplète.

Dysfonction cardiovasculaire

La bupivacaïne doit également être utilisée avec précaution chez les patients dont la fonction cardiovasculaire est altérée car ils peuvent être moins capables de compenser les modifications fonctionnelles associées à l'allongement de la conduction auriculo-ventriculaire induit par ces médicaments.

Insuffisance hépatique

La bupivacaïne est métabolisée par voie hépatique et doit donc être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique. En cas d'insuffisance hépatique sévère, les patients présentent un risque plus élevé d'atteinte des concentrations plasmatiques toxiques en raison de leur incapacité à métaboliser normalement les anesthésiques locaux. Une surveillance renforcée de la toxicité systémique des anesthésiques locaux doit être envisagée chez les patients présentant une maladie hépatique modérée à sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance rénale

Seuls 6 % de la dose de bupivacaïne sont éliminés sous forme inchangée dans les urines. Les métabolites de la bupivacaïne sont en grande partie éliminés par voie rénale. L'excrétion urinaire est dépendante de la perfusion urinaire et des facteurs qui modifient le pH urinaire. L'acidification des urines accélère l'élimination rénale des anesthésiques locaux. Différents paramètres pharmacocinétiques des anesthésiques locaux peuvent être modifiés significativement par la présence d'une insuffisance rénale et de facteurs qui modifient le pH urinaire et le débit sanguin rénal. Par conséquent, le risque de réactions toxiques à ce médicament peut être majoré chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Réactions allergiques

Dans de rares cas, des réactions de type allergique peuvent survenir en raison d'une hypersensibilité à l'anesthésique local ou à d'autres composants de la formulation. Ces réactions sont caractérisées par des signes tels qu'urticaire, prurit, érythème, angioedème (incluant œdème laryngé), tachycardie, étournelements, nausées, vomissements, sensations vertigineuses, syncope, hypersudation, fièvre et éventuellement symptômes de type anaphylactoïde (incluant une hypotension sévère). Une sensibilité croisée entre les produits de la classe des anesthésiques locaux de type amide a été rapportée. En cas de réaction allergique, le traitement doit être symptomatique.

Chondrolyse

Les perfusions intra-articulaires d'anesthésiques locaux, y compris d'EXPAREL liposomal, après une chirurgie sous arthroscopie et d'autres interventions chirurgicales sont contre-indiquées (voir rubrique 4.3). Des cas de chondrolyse chez des patients recevant de telles perfusions ont été signalés depuis la commercialisation.

Méthémoglobinémie

Des cas de méthémoglobinémie ont été rapportés lors de l'utilisation d'un anesthésique local. Bien que tous les patients aient un risque de méthémoglobinémie, les nourrissons âgés de moins de 6 mois et les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, une méthémoglobinémie héréditaire ou idiopathique, une insuffisance cardiaque ou pulmonaire ou exposés simultanément à des agents oxydants ou à leurs métabolites (voir rubrique 4.5) sont plus susceptibles de développer des manifestations cliniques de la maladie. Si des anesthésiques locaux doivent être utilisés chez ces

patients, une surveillance étroite est recommandée afin de détecter des signes et symptômes de méthémoglobinémie.

Les signes et symptômes de méthémoglobinémie peuvent apparaître immédiatement ou de manière retardée de quelques heures après l'exposition et ceux-ci sont caractérisés par une cyanose et une couleur anormale du sang. Le taux de méthémoglobine peut continuer à augmenter ; par conséquent, un traitement immédiat est nécessaire afin de prévenir des effets indésirables neurologiques centraux et cardiovasculaires plus graves, incluant crises convulsives, coma, arythmies et décès.

L'administration de bupivacaïne ainsi que de tout autre médicament oxydant doit être arrêtée. En fonction de la sévérité des symptômes, les patients peuvent répondre aux soins de support (oxygénothérapie, hydratation). Les symptômes plus sévères peuvent nécessiter un traitement par bleu de méthylène, une exsanguino-transfusion ou une oxygénothérapie hyperbare.

Mises en garde et précautions d'emploi spécifiques à EXPAREL liposomal

Les différentes formulations de bupivacaïne ne sont pas bioéquivalentes, même si la dose en milligrammes est la même. Il n'est donc pas possible de convertir la dose d'autres formulations de bupivacaïne en EXPAREL liposomal et vice versa. Il ne doit pas être effectué de remplacement par d'autres produits à base de bupivacaïne.

La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante d'EXPAREL liposomal et de chlorhydrate de bupivacaïne, en particulier dans des régions très vascularisées où une absorption systémique plus élevée est prévisible. Le mélange d'EXPAREL avec d'autres anesthésiques locaux n'a pas été étudié chez les enfants et n'est pas recommandé.

L'administration d'EXPAREL liposomal suivie d'autres formulations de bupivacaïne n'a pas été évaluée dans les études cliniques. Cependant, en fonction de la situation clinique, le chlorhydrate de bupivacaïne peut être administré en tenant compte des profils PK pertinents et des facteurs liés au patient. Comme avec tous les anesthésiques locaux, le médecin doit évaluer le risque de toxicité systémique de l'anesthésique local sur la base de la dose totale par rapport au moment d'administration.

EXPAREL liposomal n'a pas été évalué pour les utilisations suivantes et n'est donc pas recommandé pour ces types d'analgésie ou voies d'administration :

- épidurale ;
- intrathécale.

L'administration d'EXPAREL liposomal n'est pas recommandée pour le bloc fémoral si une mobilisation et une déambulation précoces sont prévues dans le programme de rééducation du patient (voir rubrique 4.7). Une perte sensitive et/ou motrice peut survenir lors de l'administration d'EXPAREL liposomal ; cependant, elle est transitoire et le degré de perte et la durée varient selon le site d'injection et la dose administrée. Comme il a été observé au cours des études cliniques, une perte sensitive et/ou motrice transitoire peut durer jusqu'à 5 jours.

Excipients à effet notoire :

Sodium

Ce médicament contient 21 mg de sodium par flacon de 10 mL et 42 mg de sodium par flacon de 20 mL, ce qui équivaut à 1,1 % et 2,1 % respectivement de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Utilisation d'EXPAREL liposomal avec d'autres anesthésiques locaux

En cas d'administration d'autres anesthésiques locaux dans les 96 heures suivant l'administration d'EXPAREL liposomal, l'exposition totale à la bupivacaïne doit être prise en compte.

EXPAREL liposomal doit être utilisé avec précaution chez les patients recevant d'autres anesthésiques locaux ou des substances actives structurellement apparentés aux anesthésiques locaux de type amide, par exemple certains antiarythmiques tels que la lidocaïne et la mexilétine, car les effets toxiques systémiques sont additifs.

Autres produits à base de bupivacaïne

L'effet sur la pharmacocinétique et/ou les propriétés physico-chimiques d'EXPAREL liposomal en cas d'administration concomitante avec du chlorhydrate de bupivacaïne dépend de la concentration. Par conséquent, le chlorhydrate de bupivacaïne peut être administré simultanément dans la même seringue dans la mesure où le rapport des doses en milligrammes de solution de chlorhydrate de bupivacaïne/EXPAREL liposomal n'est pas supérieur à 1/2. La dose totale de chlorhydrate de bupivacaïne et d'EXPAREL liposomal co-administrés ne doit pas excéder 400 mg d'équivalent de chlorhydrate de bupivacaïne chez les adultes (voir rubriques 4.4 et 6.6)

Anesthésiques locaux ne contenant pas de bupivacaïne

EXPAREL liposomal doit être uniquement mélangé avec la bupivacaïne car le mélanger avec la lidocaïne, la ropivacaïne ou la mépivacaïne provoque une libération immédiate de bupivacaïne à partir des liposomes multivésiculaires du système de délivrance du médicament. Lorsqu'EXPAREL liposomal est mélangé avec la lidocaïne, la lidocaïne se lie aux liposomes, ce qui entraîne un déplacement et une libération immédiats de la bupivacaïne. Ce déplacement peut être prévenu en veillant à administrer EXPAREL liposomal au moins 20 minutes après l'administration de la lidocaïne. Il n'existe pas de données étayant l'administration d'autres anesthésiques locaux avant l'administration d'EXPAREL liposomal.

Médicaments oxydants

Les patients chez lesquels des anesthésiques locaux sont administrés peuvent présenter un risque accru de développement d'une méthémoglobinémie en cas d'exposition concomitante aux médicaments oxydants suivants :

- Nitrates/nitrites : nitroglycérine, nitroprussiate de sodium, oxyde nitrique, oxyde nitreux
- Anesthésiques locaux : benzocaïne, lidocaïne, bupivacaïne, mépivacaïne, tetracaïne, prilocaïne, procaïne, articaïne, ropivacaïne
- Anticancéreux : cyclophosphamide, flutamide, rasburicase, isofamide, hydroxyurée
- Antibiotiques : dapsone, sulfamides, nitrofurantoïne, acide para-aminosalicylique
- Antipaludéens : chloroquine, primaquine
- Antiépileptiques : phénytoïne, valproate de sodium, phénobarbital
- Autres médicaments : acétaminophène, métoclopramide, sulfamides (par exemple sulfasalazine), quinine

Autres médicaments

En cas d'application d'un antiseptique local tel que la povidone iodée, il convient de laisser sécher la zone avant l'administration d'EXPAREL liposomal. EXPAREL liposomal ne doit pas entrer en contact avec des antiseptiques tels que les solutions de povidone iodée (voir également rubrique 6.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Peu ou pas de données sur l'utilisation de bupivacaïne sont disponibles chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). EXPAREL liposomal n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

La bupivacaïne et son métabolite, le pipécologylidide, sont présents dans le lait maternel à des faibles concentrations. Il n'existe pas de données sur les effets du médicament chez le nourrisson allaité ou sur la lactation. Du fait de la possibilité d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec EXPAREL liposomal en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques concernant les effets d'EXPAREL liposomal sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La bupivacaïne peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés préalablement que la dispersion liposomale de bupivacaïne peut provoquer une perte transitoire des fonctions sensitives ou motrices. La perte sensitive et/ou motrice éventuelle avec EXPAREL liposomal est transitoire et le degré et la durée varient en fonction du site d'injection, de la voie d'administration (par exemple infiltration locale ou bloc nerveux) et de la dose administrée, et peut durer jusqu'à 5 jours comme il a été observé dans les études cliniques.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 5\%$) observés avec EXPAREL liposomal dans les études cliniques étaient une dysgueusie (6,0 %) et une hypoesthésie buccale (6,5 %).

Les effets indésirables graves les plus importants observés avec EXPAREL liposomal étaient des réactions toxiques systémiques. Les réactions toxiques systémiques apparaissent généralement peu après l'administration de bupivacaïne, mais peuvent être retardées dans certains cas. Une toxicité sévère sur le système nerveux central causée par EXPAREL liposomal peut provoquer des convulsions ($< 0,001\%$ selon les données depuis la commercialisation). Une toxicité cardiaque sévère causée par EXPAREL liposomal peut entraîner des dysrythmies graves (0,7 % dans les études cliniques), une hypotension grave (0,7 %) dans les études cliniques) et/ou un arrêt cardiaque ($< 0,001\%$ selon les données depuis la commercialisation).

Liste tabulée des effets indésirables observés chez les adultes

Les effets indésirables observés avec EXPAREL liposomal chez les adultes dans les études cliniques et notifiés dans le cadre de la pharmacovigilance sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA et fréquence. Les fréquences sont définies comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 **Tableau des effets indésirables observés chez les adultes**

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Hypersensibilité
Affections psychiatriques	Rare	État confusionnel, anxiété
Affections du système nerveux	Fréquent	Dysgueusie

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
	Peu fréquent	Dysfonction motrice, déficit sensoriel, sensation vertigineuse, somnolence, hypoesthésie, sensation de brûlure, céphalées
	Rare	Syncope, monoplégie, prodromes de syncope, léthargie
	Fréquence indéterminée	Convulsion, paralysie
Affections oculaires	Rare	Déficience visuelle, vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Rare	Diplacousie
Affections cardiaques	Peu fréquent	Bradycardie, tachycardie
	Rare	Fibrillation auriculaire, tachyarythmie, tachycardie sinusale
	Fréquence indéterminée	Arrêt cardiaque
Affections vasculaires	Peu fréquent	Hypotension
	Rare	Hypertension, bouffée congestive
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare	Apnée, hypoxie, atelectasie, dyspnée, douleur oropharyngée
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Vomissements, constipation, hypoesthésie buccale, nausées
	Rare	Émission de selles sanglantes, dysphagie, distension abdominale, gêne abdominale, douleur abdominale haute, diarrhée, ptyalisme, bouche sèche, dyspepsie, prurit oral, paresthésie orale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Urticaire, prurit généralisé, prurit, irritation cutanée
	Rare	Éruption d'origine médicamenteuse, hyperhidrose, érythème, rash, altération de la couleur unguéale
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Diminution de la mobilité, faiblesse musculaire, contractures musculaires, contractions fasciculaires, arthralgie
	Rare	Tuméfaction articulaire, douleur inguinale, raideur articulaire, douleur musculo-squelettique du thorax, extrémités douloureuses
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquence indéterminée	Rétention urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	Fièvre
	Rare	Gonflement périphérique, douleur thoracique non cardiaque, frissons, sensation de chaud, douleur au site d'injection, douleur
	Fréquence indéterminée	Manque d'efficacité
Investigations	Peu fréquent	Créatinine sanguine augmentée, alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée
	Rare	Segment ST sus-décalé à l'électrocardiogramme, enzyme hépatique augmentée, globules blancs augmentés
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	Contusion, œdème postchirurgical, chute
	Rare	Lésion musculaire, collection de sérum, complication de plaie, érythème au site d'incision, douleur lors de l'intervention
	Fréquence indéterminée	Toxicité systémique d'un anesthésique local (TASL)

Liste tabulée des effets indésirables observés dans la population pédiatrique

Les effets indésirables observés avec EXPAREL liposomal chez les enfants dans les essais cliniques et notifiés dans le cadre de la pharmacovigilance sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA et fréquence. Les fréquences sont définies comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 Tableau des effets indésirables observés chez les enfants

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie
Affections du système immunitaire	Fréquent	Hypersensibilité
Affections psychiatriques	Fréquent	Anxiété
Affections du système nerveux	Fréquent	Hypoesthésie, paresthésie, sensation de brûlure, sensation vertigineuse, dysgueusie et syncope
	Fréquence indéterminée	Somnolence
Affections oculaires	Fréquent	Défauts visuels, vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Hypoacousie
Affections cardiaques	Très fréquent	Tachycardie
	Fréquent	Bradycardie
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypotension
	Fréquent	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Dyspnée, tachypnée
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Vomissement, constipation, nausée
	Fréquent	Douleur abdominale, diarrhée, hypoesthésie buccale, dyspepsie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Prurit
	Fréquent	Rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Contractions fasciculaires
	Fréquent	Douleur musculosquelettique du thorax, extrémités douloureuses, faiblesse musculaire, contractures musculaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Douleur thoracique, fièvre
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent	Retard du réveil postanesthésie, collection de sérum, chute
	Fréquence indéterminée	Toxicité systémique d'un anesthésique local (TASL)

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage**Tableau clinique**

De rares notifications de surdosage d'EXPAREL liposomal seul ou en association avec un autre anesthésique local ont été reçues. Des réactions toxiques systémiques, impliquant principalement le système nerveux central et le système cardiovasculaire, peuvent survenir à la suite de concentrations sanguines élevées d'anesthésiques locaux. Environ 30 % des cas de surdosage ont entraîné des effets indésirables.

Les signes et symptômes d'un surdosage peuvent comprendre des symptômes neurologiques centraux (paresthésie péri-buccale, sensations vertigineuses, dysarthrie, confusion, obnubilation, troubles sensitifs et visuels et finalement convulsions) et des effets cardiovasculaires (allant d'une hypertension et d'une tachycardie à une dépression myocardique, une hypotension, une bradycardie et une asystolie).

Prise en charge d'un surdosage d'anesthésique local

Au premier signe de surdosage d'un anesthésique local, une oxygénothérapie doit être administrée.

La première étape dans la prise en charge des convulsions ainsi que de l'hypoventilation ou de l'apnée, consiste à veiller immédiatement au maintien de la perméabilité des voies aériennes et à mettre en place une ventilation assistée ou contrôlée avec de l'oxygène et un système d'administration par masque permettant d'assurer une pression positive immédiate dans les voies respiratoires. Immédiatement après l'instauration de ces mesures ventilatoires, l'adéquation de la circulation doit être évaluée, en gardant à l'esprit que les médicaments anticonvulsivants provoquent parfois une dépression cardio-circulatoire lorsqu'ils sont administrés par voie intraveineuse. Si les convulsions persistent malgré un soutien ventilatoire adéquat et si le statut circulatoire le permet, de faibles doses croissantes d'un barbiturique d'action ultracourte (tel que le thiopental ou le thiamylal) ou d'une benzodiazépine (telle que le diazépam) peuvent être administrées par voie intraveineuse. Le traitement de soutien de la dépression cardio-circulatoire peut nécessiter l'administration de solutés intraveineux et, le cas échéant, d'un vasopresseur (tel que l'épinéphrine pour augmenter la force contractile du myocarde) en fonction de l'état clinique.

Si elles ne sont pas traitées immédiatement, les convulsions et la dépression cardiovasculaire peuvent provoquer une hypoxie, une acidose, une bradycardie, des dysrythmies et un arrêt cardiaque. En cas d'arrêt cardiaque, les mesures de réanimation cardio-pulmonaire habituelles doivent être instaurées.

Une intubation endotrachéale, avec l'administration de médicaments, peut être indiquée après l'administration initiale d'une oxygénothérapie au masque en cas de difficultés pour maintenir la perméabilité des voies aériennes ou si une ventilation (assistée ou contrôlée) prolongée est indiquée.

Une émulsion lipidique a été utilisée pour traiter certains cas de surdosage depuis la commercialisation.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anesthésiques, amides, Code ATC : N01BB01

Mécanisme d'action

La bupivacaïne est apparentée chimiquement et pharmacologiquement aux anesthésiques locaux de type amide. C'est un homologue de la mépivacaïne et elle est apparentée chimiquement à la lidocaïne.

Les anesthésiques locaux bloquent la génération et la conduction des influx nerveux, probablement en augmentant le seuil d'excitation électrique dans le nerf, en ralentissant la propagation de l'influx nerveux et en diminuant la vitesse de conduction du potentiel d'action.

Effets pharmacodynamiques

L'absorption systémique des anesthésiques locaux induit des effets sur le système cardiovasculaire et sur le système nerveux central. Aux concentrations sanguines atteintes avec les doses thérapeutiques et les voies d'administration habituelles, les modifications de la conduction, de l'excitabilité, de la période réfractaire et de la contractilité cardiaques et de la résistance vasculaire périphérique sont minimales. Cependant, les concentrations sanguines toxiques d'anesthésique local diminuent la conduction et l'excitabilité cardiaques, ce qui peut entraîner un bloc auriculo-ventriculaire, des arythmies ventriculaires et un arrêt cardiaque pouvant être d'issue fatale. De plus, des concentrations sanguines toxiques d'anesthésique local diminuent la contractilité myocardique et provoquent une vasodilatation périphérique entraînant une diminution du débit cardiaque et de la pression artérielle.

Les concentrations plasmatiques de bupivacaïne entraînant une toxicité peuvent être variables. Bien qu'il ait été rapporté que des concentrations de 2 000 à 4 000 ng/mL induisent des symptômes neurologiques centraux subjectifs précoces de la toxicité de la bupivacaïne, des symptômes de toxicité ont été observés à des concentrations de seulement 800 ng/mL.

Efficacité et sécurité cliniques

Études cliniques de confirmation de l'efficacité

L'efficacité d'EXPAREL liposomal a été évaluée dans quatre études contrôlées en double aveugle menées chez 703 patients présentant des douleurs aiguës modérées à sévères (intensité de la douleur ≥ 4 sur une échelle de 0 à 10). La douleur aiguë était évaluée pendant 24 heures après une bunionectomie, pendant 48 heures après une arthroplastie totale de l'épaule/réparation de la coiffe des rotateurs et pendant 72 heures après une hémorroïdectomie ou une arthroplastie totale du genou. Sur les 703 patients, 352 ont reçu EXPAREL liposomal et 351 ont reçu le placebo. Les patients étaient du sexe approprié pour le type de chirurgie (rapport hommes/femmes 329/374), l'âge moyen était de 53,4 ans (de 18 à 88 ans [23,2 % (n = 163) étaient âgés de 65 ans et plus et 6,3 % (n = 44) étaient âgés de 75 ans et plus (c'est-à-dire sujets âgés)]), l'IMC était de 27,9 kg/m² (de 18,7 à 43,9) et les patients étaient essentiellement blancs (82,9 %). Le critère d'évaluation principal pour toutes les études pivots était l'aire sous la courbe (ASC) du score d'intensité de la douleur. Un traitement antalgique de secours était disponible dans toutes les études et était adapté en fonction du type de chirurgie et de la pratique clinique au moment de la conduite de l'étude.

Tableau 3 Synthèse des principaux résultats des critères d'évaluation de la douleur dans les études de phase III

Étude/type de chirurgie	Dose d'EXPAREL liposomal (n) / comparateur (n)	Critère d'évaluation principal	Différence entre les traitements (IC à 95 %)	Valeur P ^a
Synthèse des principaux résultats des critères d'évaluation de la douleur dans les études d'analgésie locale				
Bloc du site opératoire (infiltration locale) / hémorroïdectomie	266 mg (94) / placebo (93)	ASC EN-R ₀₋₇₂	-61 (-90 ; -31)	< 0,0001
Bloc du site opératoire (infiltration locale) / bunionectomie	106 mg (97) / placebo (96)	ASC EN-R ₀₋₂₄	-22 (-35 ; -10)	0,0005
Synthèse des principaux résultats des critères d'évaluation de la douleur dans les études d'analgésie locorégionale				
Bloc fémoral / ATG ^b	266 mg (92) / placebo (91)	ASC EN-R ₀₋₇₂	-96,5 (-144 ; -49)	< 0,0001
Bloc du plexus brachial / ATE/RCR	133 mg (69) / placebo (71)	ASC EVA ₀₋₄₈	-118 (-151 ; -84)	< 0,0001

^a : valeur p pour la non-infériorité ; ^b : l'étude dans l'ATG était une étude de phase II (partie 1) et de phase III (partie 2) combinée ; seuls les résultats de la phase III sont présentés ici.

ASC : aire sous la courbe ; EN-R : échelle numérique au repos ; ATG : arthroplastie totale du genou ; EVA : échelle visuelle analogique ; ATE : arthroplastie totale de l'épaule ; RCR : réparation de la coiffe des rotateurs ; (n) : nombre de sujets.

Tableau 4 Synthèse des principaux résultats du critère d'utilisation d'un opioïde dans les études de phase III

Type de bloc / type de chirurgie	Dose d'EXPAREL liposomal / comparateur	Utilisation d'un médicament opioïde de secours	Sujets sans utilisation d'opioïde
Synthèse des principaux résultats du critère lié à l'utilisation d'un opioïde dans les études d'analgésie locale			
Bloc du site opératoire (infiltration locale) / hémorroïdectomie	266 mg / placebo	Moyenne géométrique des MC : 9,9 <i>versus</i> 18,2, ME (réduction de 45 % du rapport de la moyenne géométrique des MC jusqu'à l'heure 72 ; p = 0,0006)	Sans utilisation d'opioïde jusqu'à l'heure 72 : (26/94) dans le bras EXPAREL liposomal <i>versus</i> (9/93) dans le bras placebo (p = 0,0007)
Bloc du site opératoire (infiltration locale) / bunionectomie	106 mg / placebo	Moyenne des MC de 3,8 <i>versus</i> 4,7, comprimés (réduction de 19 % du nombre moyen de comprimés de Percocet [oxycodone 5 mg/paracétamol 325 mg] utilisés jusqu'à l'heure 24 ; p = 0,0077)	Sans utilisation d'opioïde jusqu'à l'heure 24 : (7/97) dans le bras EXPAREL liposomal <i>versus</i> (1/196) dans le bras placebo (p = 0,040)
Synthèse des principaux résultats du critère lié à l'utilisation d'un opioïde dans les études d'analgésie locorégionale			
Bloc fémoral ^a / ATG	266 mg / placebo	Moyenne géométrique des MC : 93,2 <i>versus</i> 122,1, ME (réduction de 26 % du rapport de la moyenne géométrique des MC jusqu'à l'heure 72 ; p = 0,0016)	Aucun patient de l'un des groupes sans utilisation d'opioïde jusqu'à l'heure 72
Bloc du plexus brachial / ATE/RCR	133 mg / placebo	Moyenne des MC : 25,0 <i>versus</i> 109,7, ME (réduction de 77 % du rapport de la moyenne géométrique des MC jusqu'à l'heure 48 ; p < 0,0001)	Sans utilisation d'opioïde jusqu'à l'heure 48 : (9/69) dans le bras EXPAREL liposomal <i>versus</i> (1/71) dans le bras placebo (p = 0,008)

^a L'étude dans l'ATG était une étude de phase II (partie 1) et de phase III (partie 2) combinée.

ATG : arthroplastie totale du genou ; ATE : arthroplastie totale de l'épaule ; RCR : réparation de la coiffe des rotateurs ; ME : méthode des moments ; MC : moindres carrés.

Sur les 1 645 patients inclus dans les études cliniques d'EXPAREL liposomal pour le bloc du site opératoire (infiltration locale) et le bloc nerveux périphérique, 469 patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 122 patients étaient âgés de 75 ans ou plus.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec EXPAREL liposomal dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication d'analgésie postopératoire (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

La sécurité et la pharmacocinétique d'EXPAREL utilisé pour le bloc du site opératoire (infiltration locale) chez des enfants âgés de 6 ans et plus sont étayées par les données de l'étude 319, une étude de phase 3 multicentrique en ouvert menée pour évaluer EXPAREL administré en infiltration locale chez

des enfants âgés de 12 à moins de 17 ans subissant une chirurgie rachidienne (groupe 1, n = 61) et chez des enfants âgés de 6 à moins de 12 ans subissant une chirurgie rachidienne ou cardiaque (groupe 2, n = 34). Dans le groupe 1, les sujets ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir une dose unique de 4 mg/kg d'EXPAREL (dose maximale de 266 mg) ou de 2 mg/kg de chlorhydrate de bupivacaïne (dose maximale de 175 mg). Dans le groupe 2, tous les sujets ont reçu une dose unique de 4 mg/kg d'EXPAREL (dose maximale de 266 mg). L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la pharmacocinétique d'EXPAREL chez les enfants âgés de 6 ans et plus.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

EXPAREL liposomal contient de la bupivacaïne encapsulée dans le système de délivrance composé de liposomes multivésiculaires. Après administration, la bupivacaïne est libérée lentement à partir des liposomes pendant une période prolongée.

Absorption

L'administration d'EXPAREL liposomal confère des concentrations plasmatiques systémiques de bupivacaïne détectables jusqu'à 96 heures après une infiltration locale et jusqu'à 120 heures après un bloc nerveux. En général, les concentrations plasmatiques systémiques de bupivacaïne persistent pendant une durée plus longue en cas de bloc nerveux par rapport à une infiltration locale. Les concentrations plasmatiques systémiques de bupivacaïne après l'administration d'EXPAREL liposomal ne sont pas corrélées à l'efficacité locale. Le taux d'absorption systémique de la bupivacaïne dépend de la dose totale de médicament administré, de la voie d'administration et de la vascularisation du site d'administration.

Des statistiques descriptives des paramètres pharmacocinétiques de doses représentatives d'EXPAREL liposomal dans le bloc du site opératoire (infiltration locale) et le bloc nerveux périphérique chez les adultes sont présentées dans le tableau 5 et le tableau 6 respectivement.

Tableau 5 Synthèse des paramètres pharmacocinétiques de la bupivacaïne après administration de doses uniques d'EXPAREL liposomal pour le bloc du site opératoire (infiltration locale) chez les adultes

<u>Paramètres</u>	Administration au site opératoire (infiltration locale)	
	Bunionectomie 106 mg (8 mL)	Hémorroïdectomie 266 mg (20 mL)
	(N = 26)	(N = 25)
C _{max} (ng/mL)	166 (92,7)	867 (353)
T _{max} (h)	2 (0,5-24)	0,5 (0,25-36)
ASC _(0-t) (h•ng/mL)	5 864 (2 038)	16 867 (7 868)
ASC _(inf) (h•ng/mL)	7 105 (2 283)	18 289 (7 569)
t _{1/2} (h)	34 (17)	24 (39)

ASC_{0-t} = aire sous la courbe de la concentration plasmatique par rapport au temps du temps 0 jusqu'au temps de la dernière concentration quantifiable ; ASC_{inf} = aire sous la courbe de la concentration plasmatique par rapport au temps du temps 0 avec extrapolation jusqu'à l'infini ; C_{max} = concentration plasmatique maximale ; T_{max} = temps jusqu'à la C_{max} ; t_{1/2} = demi-vie d'élimination terminale apparente.

Tableau 6 Synthèse des paramètres pharmacocinétiques de la bupivacaïne après administration de doses uniques d'EXPAREL liposomal pour le bloc nerveux périphérique chez les adultes

Paramètres	Bloc nerveux périphérique (chirurgie)			
	Bloc fémoral (arthroplastie totale du genou)		Bloc du plexus brachial (arthroplastie totale de l'épaule)	
	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} (h)	72	72	48	49
ASC _(0-t) (h•ng/mL)	11,878 (7,870)	22,099 (11,137)	11 426,28 (7 855)	28 669,07 (13 205)
ASC _(inf) (h•ng/mL)	18,452 (12,092)	34,491 (5,297)	12 654,57 (8 031)	28 774,03 (13 275)
t _{1/2} (h)	29,0 (24)	18,2 (6)	11 (4)	15 (6)

ASC_{0-t} = aire sous la courbe de la concentration plasmatique par rapport au temps du temps 0 jusqu'au temps de la dernière concentration quantifiable ; ASC_{inf} = aire sous la courbe de la concentration plasmatique par rapport au temps du temps 0 avec extrapolation jusqu'à l'infini ; C_{max} = concentration plasmatique maximale ; T_{max} = temps jusqu'à la C_{max} ; t_{1/2} = demi-vie d'élimination terminale apparente.

Distribution

Avec EXPAREL liposomal, la bupivacaïne est libérée à partir de la matrice liposomale par un mécanisme complexe impliquant la réorganisation des membranes lipidiques servant de barrière et la diffusion subséquente du médicament pendant une durée prolongée. Une fois la bupivacaïne libérée à partir d'EXPAREL liposomal et absorbée dans la circulation systémique, la distribution de bupivacaïne devrait être identique à celle de toute formulation de solution de chlorhydrate de bupivacaïne.

La bupivacaïne est distribuée dans une certaine mesure dans tous les tissus corporels, des concentrations élevées étant observées dans les organes très perfusés tels que le foie, les poumons, le cœur et le cerveau. La vitesse et le niveau de diffusion dépendent du niveau de liaison aux protéines plasmatiques, du degré d'ionisation et du degré de liposolubilité. La bupivacaïne présente une capacité élevée de liaison aux protéines (95 %), principalement à l'alpha-1-glycoprotéine acide, ainsi qu'à l'albumine à des concentrations plus élevées. La liaison de la bupivacaïne aux protéines plasmatiques dépend de la concentration. Un rapport d'extraction hépatique de 0,37 a été rapporté dans la littérature pour la bupivacaïne après une administration IV. Le volume de distribution de la bupivacaïne à l'état d'équilibre est de 73 litres.

Métabolisme

Les anesthésiques locaux de type amide tels que la bupivacaïne sont métabolisés principalement dans le foie par conjugaison avec l'acide glucuronique. La bupivacaïne est fortement métabolisée, comme le montre la quantité minime de molécule mère dans les urines. La pipécylolxyldine (PPX) est le principal métabolite de la bupivacaïne ; environ 5 % de la bupivacaïne sont transformés en PPX. Des études sur microsomes hépatiques ont montré que la principale enzyme hépatique intervenant dans la formation de la PPX était le CYP3A4, bien que le CYP2C19 et le CYP2D6 puissent jouer un rôle mineur. L'hydroxylation du cycle aromatique est également une voie métabolique principale entraînant la formation de métabolites mineurs. Il est présumé que la voie métabolique est la même pour les composants lipidiques des liposomes et pour les lipides endogènes.

Élimination

Le rein est le principal organe excréteur de la plupart des anesthésiques locaux et de leurs métabolites. Seuls 6 % de la dose de bupivacaïne sont éliminés sous forme inchangée dans les urines. Différents paramètres pharmacocinétiques des anesthésiques locaux peuvent être modifiés significativement par

la présence d'une insuffisance rénale et de facteurs qui influent sur le pH urinaire et le débit sanguin rénal. Sur la base de ces connaissances, la prudence s'impose en cas d'administration de tout anesthésique local, y compris EXPAREL liposomal, chez des patients présentant une maladie rénale. Selon des modèles de pharmacocinétique de population basés sur les études cliniques d'EXPAREL liposomal, la clairance apparente va de 22,9 L/h dans les études d'infiltration dans la plaie à 10,6 L/h en cas d'analgésie locorégionale et, du fait de la cinétique en bascule, elle reflète le taux d'absorption.

Populations particulières

Population pédiatrique

Les profils pharmacocinétiques de la bupivacaïne après administration d'EXPAREL en dose unique pour le bloc du site opératoire (infiltration locale) étaient comparables chez les sujets adultes et pédiatriques dans les interventions chirurgicales appariées. La synthèse des paramètres pharmacocinétiques lors de l'administration d'EXPAREL pour le bloc du site opératoire (infiltration locale) dans la chirurgie rachidienne ou cardiothoracique chez les enfants âgés de 6 ans et plus est présenté dans le tableau 7.

Tableau 7 Synthèse des paramètres pharmacocinétiques de la bupivacaïne observés avec EXPAREL et avec le chlorhydrate de bupivacaïne

N° de l'étude	Population	Médicament expérimental (dose)	C _{max} globale (ng/mL)	T _{max} globale (h)	ASC _(0-t) (ng*h/mL)	ASC _(0-inf) (ng*h/mL)
			Moyenne (ET)	Médiane (min, max)	Moyenne (ET)	Moyenne (ET)
Chirurgie rachidienne						
319	Groupe 1 : 12 à < 17 ans (N = 16)	EXPAREL 4 mg/kg	357 (121)	1,1 (0,3 ; 26,1)	9 043 (3 763)	14 246 (9 119)
	Groupe 1 : 12 à < 17 ans (N = 15)	bupivacaïne 2 mg/kg	564 (321)	0,9 (0,3 ; 2,5)	5 233 (2 538)	5 709 (3 282)
	Groupe 2 : 6 à < 12 ans (N = 2)	EXPAREL 4 mg/kg	320 (165)	7,4 (2,4 ; 12,3)	10 250 (5 957)	11 570 (7 307)
Chirurgie cardiothoracique						
319	Groupe 2 : 6 à < 12 ans (N = 21)	EXPAREL 4 mg/kg	447 (243)	22,7 (0,2 ; 54,5)	16 776 (7 936)	26 164 (28 038)

Sujets âgés

Dans les modèles de pharmacocinétique de population basés sur les études de bloc nerveux et d'infiltration de plaie, il a été observé une diminution d'environ 29 % de la clairance chez les patients âgés, considérée comme n'étant pas cliniquement pertinente.

Insuffisance hépatique

La présence d'une insuffisance hépatique peut modifier significativement plusieurs paramètres pharmacocinétiques des anesthésiques locaux. Une étude de l'administration d'EXPAREL liposomal chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée a montré qu'aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez ces patients. Cependant, sur la base de l'état des connaissances à propos des anesthésiques locaux de type amide tels que la bupivacaïne, les cliniciens doivent tenir compte du fait que les patients présentant une maladie hépatique, en particulier ceux atteints d'une maladie hépatique sévère, peuvent être plus prédisposés aux toxicités potentielles de cette classe d'anesthésiques locaux.

Insuffisance rénale

L'analyse PK de population portant sur les données des études cliniques d'EXPAREL liposomal administré pour un bloc nerveux ou un bloc du site opératoire (infiltration locale) n'a pas montré d'effet de l'insuffisance rénale légère ou modérée. EXPAREL liposomal n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Pharmacocinétique de population

Selon l'analyse PK de population pour le bloc de nerf périphérique, l'âge, le sexe, le poids et le groupe ethnique n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique d'EXPAREL liposomal.

5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'a pas été mené d'études à long terme chez l'animal pour évaluer le potentiel cancérogène de la bupivacaïne. Le potentiel mutagène de la bupivacaïne n'a pas été déterminé.

La bupivacaïne traverse la barrière placentaire. La bupivacaïne administrée à des doses cliniquement pertinentes à des rates et lapines gravides a induit une toxicité sur le développement. Une augmentation de la mortalité embryonnaire et fœtale chez le lapin et une diminution de la survie des petits chez le rat ont été observées. L'effet de la bupivacaïne sur la fertilité n'a pas été déterminé.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Diérucoylphosphatidylcholine (DEPC)
Dipalmitoylphosphatidylglycérol (DPPG)
Cholestérol pour voie parentérale
Tricapryline
Chlorure de sodium
Acide phosphorique
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

EXPAREL liposomal ne doit pas être dilué avec de l'eau ou avec d'autres agents hypotoniques car cela entraînerait la rupture des particules liposomales.

Les antiseptiques locaux tels que la povidone iodée présentent une interaction puissante avec EXPAREL liposomal lorsque les solutions sont mélangées. Cela est dû à la nature tensioactive des antiseptiques interagissant avec les lipides. Cependant, en laissant sécher les antiseptiques locaux appliqués sur la surface cutanée avant l'administration locale d'EXPAREL liposomal, aucune interaction n'est attendue en pratique clinique habituelle.

6.3 Durée de conservation

Flacons non ouverts : 2 ans.

Après première ouverture

La stabilité physico-chimique d'EXPAREL liposomal prélevé du flacon et transféré dans une seringue en polypropylène a été démontrée pendant 48 heures en cas de conservation au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou pendant 6 heures en cas de conservation à température ambiante (à une température ne dépassant pas 25 °C). D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, les durées et conditions de conservation après le mélange relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas excéder 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si l'ouverture/la dilution ont été effectuées dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Après dilution

La stabilité physico-chimique après dilution d'EXPAREL liposomal mélangé avec d'autres formulations de bupivacaïne a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante (à une température ne dépassant pas 25 °C). En cas de mélange avec une solution de NaCl à 0,9 % (9 mg/mL) ou de Ringer lactate, la stabilité physico-chimique après dilution a été démontrée pendant 4 heures en cas de conservation au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou à température ambiante (à une température ne dépassant pas 25 °C). D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, sauf si la méthode de dilution prévient le risque de contamination bactérienne. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation après le mélange relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacons non ouverts : à conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Les flacons non ouverts peuvent également être conservés à température ambiante (à une température ne dépassant pas 25 °C) pendant 30 jours au maximum. Les flacons ne doivent pas être remis au réfrigérateur.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre de type I à usage unique de 10 mL ou 20 mL avec bouchon en caoutchouc butyle gris recouvert d'éthylène tétrafluoroéthylène et capsule en aluminium/polypropylène.

Boîtes de 4 ou 10 flacons.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les flacons d'EXPAREL liposomal sont à usage unique.

Les flacons d'EXPAREL liposomal doivent être examinés avant l'administration. Immédiatement avant de prélever la dispersion à partir du flacon, retourner doucement le flacon plusieurs fois pour remettre les particules en suspension.

EXPAREL liposomal doit être administré avec une aiguille 25 G ou de diamètre supérieur pour préserver l'intégrité structurelle des particules de bupivacaïne liposomale.

EXPAREL liposomal peut être administré sous forme de dispersion prête à l'emploi ou après dilution à une concentration allant jusqu'à 0,89 mg/mL (dilution à 1:14) avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de Ringer lactate.

Le volume infiltré médian pour les chirurgies rachidiennes dans l'étude 319 (31 cm x 2 côtés x 3 couches / 1,5 mL d'infiltrat tous les 1 cm) était de 124 mL. Le volume infiltré médian pour les chirurgies cardiaques dans l'étude 319 (13 cm x 2 côtés x 3 couches / 1,5 mL d'infiltrat tous les 1 cm) était de 52 mL.

Le chlorhydrate de bupivacaïne (formulations à libération immédiate) peut être administré simultanément dans la même seringue, dans la mesure où le rapport des doses en milligrammes de solution de chlorhydrate de bupivacaïne/EXPAREL liposomal n'est pas supérieur à 1/2. La dose totale de chlorhydrate de bupivacaïne et d'EXPAREL liposomal co-administrés ne doit pas excéder 400 mg d'équivalent de chlorhydrate de bupivacaïne chez les adultes. La teneur en bupivacaïne d'EXPAREL liposomal est exprimée comme la teneur en base libre de bupivacaïne ; par conséquent, pour calculer la dose totale de bupivacaïne pour l'administration concomitante, la teneur en bupivacaïne

d'EXPAREL liposomal doit être convertie en équivalent de chlorhydrate de bupivacaïne en multipliant la dose d'EXPAREL liposomal par un facteur de 1,128.

En cas de mélange d'EXPAREL liposomal avec de la bupivacaïne ou avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL), l'ordre dans lequel les composants sont ajoutés n'importe pas.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 novembre 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTÉRIEURE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

EXPAREL liposomal 133 mg/10 mL dispersion injectable à libération prolongée
bupivacaïne

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon de 10 mL de dispersion injectable à libération prolongée contient 133 mg de bupivacaïne.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : dipalmitoylphosphatidylglycérol (DPPG), diérucoylphosphatidylcholine (DEPC), cholestérol pour voie parentérale, tricapriline, chlorure de sodium, acide phosphorique et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion injectable à libération prolongée
4 flacons de 10 mL
10 flacons de 10 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Flacon à usage unique.
Infiltration/voie périmébrale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Lire la notice pour la durée de conservation après première ouverture et pour des informations supplémentaires sur la conservation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1489/001 4 flacons de 10 mL

EU/1/20/1489/002 10 flacons de 10 mL

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTÉRIEURE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

EXPAREL liposomal 266 mg/20 mL dispersion injectable à libération prolongée
bupivacaïne

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon de 20 mL de dispersion injectable à libération prolongée contient 266 mg de bupivacaïne.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : dipalmitoylphosphatidylglycérol (DPPG), diérucoylphosphatidylcholine (DEPC), cholestérol pour voie parentérale, tricapryline, chlorure de sodium, acide phosphorique et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion injectable à libération prolongée

4 flacons de 20 mL

10 flacons de 20 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Flacon à usage unique.

Infiltration/voie périmébrale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Lire la notice pour la durée de conservation après première ouverture et pour des informations supplémentaires sur la conservation.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1489/003 4 flacons de 20 mL

EU/1/20/1489/004 10 flacons de 20 mL

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

EXPAREL liposomal 133 mg/10 mL dispersion injectable à libération prolongée
bupivacaïne
infiltration/voie périmébrale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

133 mg/10 mL

6. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

EXPAREL liposomal 266 mg/20 mL dispersion injectable à libération prolongée
bupivacaïne
infiltration/voie périmébrale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

266 mg/20 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

EXPAREL liposomal 133 mg/10 mL dispersion injectable à libération prolongée **EXPAREL liposomal 266 mg/20 mL dispersion injectable à libération prolongée** bupivacaïne

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'EXPAREL liposomal et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir EXPAREL liposomal
3. Comment EXPAREL liposomal sera-t-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver EXPAREL liposomal
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'EXPAREL liposomal et dans quels cas est-il utilisé

EXPAREL liposomal est un anesthésique local qui contient la substance active bupivacaïne.

EXPAREL liposomal est utilisé chez les adultes pour diminuer la douleur dans une région spécifique du corps après une intervention chirurgicale (telle qu'une chirurgie articulaire du genou ou de l'épaule).

EXPAREL liposomal est également utilisé chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus pour diminuer la douleur dans les plaies chirurgicales de taille petite à moyenne après une intervention chirurgicale.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir EXPAREL liposomal

Vous ne devez **JAMAIS** recevoir ce médicament :

- si vous êtes allergique à la bupivacaïne (ou à d'autres anesthésiques locaux similaires) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6 de cette notice).
- si vous êtes enceinte et que l'injection d'un anesthésique local en haut du vagin par le col de l'utérus est nécessaire. La bupivacaïne peut avoir des effets nocifs graves pour l'enfant à naître si elle est utilisée à cette fin.
- dans un vaisseau sanguin ou une articulation.

Avertissements et précautions

EXPAREL liposomal ne doit pas être utilisé dans les chirurgies lourdes abdominales, vasculaires et thoraciques.

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir EXPAREL liposomal :

- si vous présentez une affection cardiaque ;
- si vous avez des problèmes de foie ou de reins.

L'utilisation d'EXPAREL liposomal peut entraîner une perte temporaire des sensations ou de la mobilité. Vous pourriez remarquer une différence dans votre capacité à ressentir les choses ou à bouger normalement pendant une durée allant jusqu'à 5 jours après l'administration de ce médicament.

Les affections suivantes ont parfois été rapportées lors de l'utilisation d'autres anesthésiques locaux :

- Réactions allergiques

Dans de rares cas, des réactions allergiques peuvent survenir après l'administration de tout anesthésique local. Les signes de réactions allergiques à surveiller sont notamment : urticaire ou éruption cutanée, gonflement autour des yeux, gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge, essoufflement ou difficultés pour respirer, sensations vertigineuses ou évanouissement ou fièvre. **Vous devez recevoir des soins médicaux urgents** si vous remarquez l'un de ces symptômes après avoir reçu EXPAREL liposomal, car dans de rares cas, ces réactions peuvent engager le pronostic vital (voir également la rubrique 4 de cette notice).

- Troubles neurologiques

Une toxicité sur le système nerveux central peut également parfois survenir. Les signes précoces peuvent être : agitation, anxiété, difficultés pour parler, étourdissements, nausées ou vomissements, engourdissement et picotements ou fourmillements de la bouche et des lèvres, goût métallique, acouphènes (sifflements ou tintements dans les oreilles), sensations vertigineuses, vision trouble, tremblements ou contractions musculaires, dépression, somnolence. **Vous devez recevoir des soins médicaux urgents** si vous remarquez l'un de ces symptômes après avoir reçu EXPAREL liposomal. Des effets indésirables plus graves de l'administration d'une dose trop élevée de bupivacaïne sont des convulsions, une perte de conscience et une crise cardiaque (voir également la rubrique 4 de cette notice).

- Troubles cardiovasculaires

Des troubles cardiovasculaires peuvent également parfois survenir après l'administration d'anesthésiques locaux. Les signes à surveiller sont notamment : rythme cardiaque anormal/irrégulier, pression artérielle faible, évanouissement, sensations vertigineuses ou étourdissements, fatigue, essoufflement ou douleur thoracique. Une crise cardiaque peut également parfois survenir. **Vous devez recevoir des soins médicaux urgents** si vous remarquez l'un de ces symptômes après avoir reçu EXPAREL liposomal (voir également la rubrique 4 de cette notice).

- Méthémoglobinémie

La méthémoglobinémie est une affection sanguine touchant les globules rouges. Cette affection peut survenir immédiatement après l'administration d'anesthésiques locaux ou quelques heures plus tard. Les signes et symptômes à surveiller sont notamment : peau pâle ou de couleur bleu-gris, essoufflement, étourdissements ou évanouissement, confusion, palpitations ou douleur thoracique. **Vous devez recevoir des soins médicaux urgents** si vous remarquez l'un de ces symptômes après avoir reçu EXPAREL liposomal. Parfois, la méthémoglobinémie peut provoquer des symptômes plus graves tels qu'un rythme cardiaque irrégulier, des crises convulsives, le coma, voire le décès (voir également la rubrique 4 de cette notice).

- Chondrolyse

Des cas de chondrolyse (destruction du cartilage articulaire) ont été observés chez des patients recevant des perfusions intra-articulaires d'anesthésiques locaux. EXPAREL liposomal ne doit pas être utilisé en perfusion intra-articulaire.

Enfants et adolescents

EXPAREL liposomal ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 6 ans pour diminuer la douleur dans les plaies chirurgicales de taille petite à moyenne. Ce médicament n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

EXPAREL liposomal ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans pour diminuer la douleur dans une région spécifique du corps après une intervention chirurgicale (telle qu'une chirurgie articulaire du genou ou de l'épaule). Ce médicament n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et EXPAREL liposomal

Informez votre médecin si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament.

Il peut être dangereux de prendre certains médicaments ensemble. En particulier, informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- Nitrates/nitrites : nitroglycérine, nitroprussiate de sodium, oxyde nitrique, oxyde nitreux.
- Anesthésiques locaux : benzocaïne, lidocaïne, bupivacaïne, mépivacaïne, tetracaïne, prilocaïne, procaïne, articaïne, ropivacaïne.
- Antiarythmiques : médicaments utilisés pour traiter un rythme cardiaque irrégulier (arythmies), tels que la lidocaïne et la mexilétine.
- Médicaments anticancéreux : cyclophosphamide, flutamide, rasburicase, isofamide, hydroxyurée.
- Antibiotiques : dapsons, sulfamides, nitrofurantoïne, acide para-aminosalicylique.
- Antipaludéens : chloroquine, primaquine, quinine.
- Antiépileptiques : phénytoïne, valproate de sodium, phénobarbital.
- Autres médicaments : paracétamol, métoclopramide (pour les troubles gastriques et les nausées et vomissements), sulfasalazine (pour les maladies inflammatoires), povidone iodée (antiseptique local).

En cas de doute à propos de l'un de ces médicaments, adressez-vous à votre médecin.

Grossesse et allaitement

EXPAREL liposomal **N'EST PAS** recommandé chez les femmes enceintes et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, informez votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir ce médicament.

EXPAREL liposomal passe dans le lait maternel en très faibles quantités et pourrait provoquer des effets indésirables graves chez votre enfant. Demandez conseil à votre médecin avant d'allaiter votre enfant. Il décidera si vous devez arrêter d'allaiter votre enfant ou si vous ne devez pas recevoir ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

EXPAREL liposomal peut avoir un effet sur votre capacité à ressentir les choses ou à bouger normalement pendant une durée allant jusqu'à 5 jours après l'administration du médicament. Vous ne devez pas conduire ni utiliser des outils ou machines si vous présentez l'un de ces effets indésirables.

EXPAREL liposomal contient du sodium

Ce médicament contient 21 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon de 10 mL et 42 mg par flacon de 20 mL. Cela équivaut à 1,1 % et 2,1 % respectivement de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment EXPAREL liposomal sera-t-il administré

EXPAREL liposomal sera administré par votre médecin pendant votre intervention chirurgicale.

La dose recommandée que vous recevrez sera déterminée par votre médecin. Elle dépendra du type d'analgésie dont vous avez besoin et de la région de votre corps dans laquelle le médicament sera injecté. Elle dépendra également des dimensions du site opératoire et de votre condition physique.

EXPAREL liposomal vous sera administré en injection. Votre médecin injectera EXPAREL liposomal à l'un des endroits suivants :

- sur le site opératoire ;
- près des nerfs qui innervent la région du corps opérée.

Si vous avez reçu plus d'EXPAREL liposomal que vous n'auriez dû

EXPAREL liposomal est destiné à être utilisé par des médecins qualifiés qui contrôleront votre pression artérielle, votre fréquence cardiaque, votre fréquence respiratoire, votre niveau de conscience et vous surveilleront pour détecter des signes indiquant que vous avez reçu une dose trop importante de bupivacaïne à la suite de l'administration d'EXPAREL liposomal.

Vous devez recevoir des soins médicaux urgents si vous présentez l'un des effets indésirables ci-dessous après avoir reçu EXPAREL liposomal (voir également la rubrique 4 de cette notice). Ce sont des signes d'un surdosage de bupivacaïne.

- convulsions ;
- perte de conscience ;
- agitation ou anxiété ;
- difficultés pour parler ;
- sensations vertigineuses ou étourdissements ;
- nausées ou vomissements ;
- engourdissement et picotements de la bouche et des lèvres ;
- modifications de la vision, de l'audition ou du goût ;
- tremblements ou contractions musculaires ;
- somnolence, confusion ou impression de ne pas être totalement éveillé(e) ;
- augmentation ou diminution de la pression artérielle ;
- augmentation ou diminution de la fréquence cardiaque.

Si une dose d'EXPAREL liposomal a été oubliée

Il est peu probable qu'une dose soit oubliée. EXPAREL liposomal vous sera administré par votre médecin une seule fois (pendant votre intervention chirurgicale).

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Vous devez recevoir des soins médicaux urgents si vous présentez l'un des effets indésirables graves ci-dessous qui ont été rapportés lors de l'utilisation d'autres anesthésiques locaux (voir rubrique 2) :

- Rythme cardiaque anormal/irrégulier, pression artérielle faible, évanouissement, sensations vertigineuses ou étourdissements, fatigue, essoufflement, douleur thoracique, arrêt cardiaque (symptômes de réaction cardiovasculaire).

- Agitation, anxiété, difficultés pour parler, étourdissements, nausées ou vomissements, engourdissement et picotements de la bouche et des lèvres, goût métallique, acouphènes (tintements ou sifflements dans les oreilles), sensations vertigineuses, vision trouble, tremblements ou mouvements saccadés, dépression, somnolence, convulsions (symptômes de réaction neurologique centrale).
- Urticaire ou éruption cutanée, gonflement autour des yeux, gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge, essoufflement ou difficultés pour respirer, battements de cœur rapides, nausées, vomissements, sensations vertigineuses ou évanouissement ou fièvre (symptômes de réaction allergique).
- Peau pâle ou de couleur bleu-gris, essoufflement, étourdissements ou évanouissement, état confusionnel, palpitations, douleur thoracique, rythme cardiaque irrégulier, crises convulsives ou coma (symptômes de méthémoglobinémie).

Les autres effets indésirables peuvent être :

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- altération du goût ;
- constipation ;
- nausées ou vomissements
- perte de sensibilité dans la bouche.

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

- sensation de chaleur ;
- hématome généralisé ou chutes ;
- résultats d'analyses de sang anormaux ;
- douleurs articulaires ;
- diminution de la mobilité ou mouvements involontaires/incontrôlés ;
- blessure, douleur, spasmes, contractions ou faiblesse musculaires ;
- sensation de brûlure ;
- mal de tête ;
- perte de sensations ;
- démangeaisons ou irritation cutanée.

Rares (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

- gêne abdominale, ballonnement ou troubles gastriques ;
- diarrhée ;
- bouche sèche, difficultés pour avaler ou douleur en avalant ;
- démangeaisons dans la bouche ;
- quantité excessive de salive dans la bouche ;
- frissons ;
- douleurs (dans l'abdomen, au site opératoire, dans les muscles, les aines, les mains ou les pieds) ;
- gonflement des chevilles, des pieds, des jambes ou des articulations ;
- raideur articulaire ;
- ECG anormal ;
- émission de sang par l'anus, en général avec les selles ;
- fatigue ;
- paralysie partielle ;
- difficultés respiratoires ;

- rougeur de la peau ou autour de la plaie ;
- complications (par exemple rougeur, gonflement, douleur) du site de la plaie ;
- transpiration excessive ;
- coloration anormale des ongles.

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- incapacité à uriner (c'est-à-dire à vider complètement ou en partie la vessie) ;
- absence d'efficacité d'Exparel liposomal.

Certains des effets indésirables ci-dessus peuvent être observés plus fréquemment chez les enfants et les adolescents âgés de 6 ans et plus.

Effets indésirables supplémentaires observés chez les enfants et les adolescents âgés de 6 ans et plus

Très fréquents (peuvent affecter plus de 1 patient sur 10) :

- anémie.

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- sensations de fourmillements et de picotements ;
- perte d'audition ;
- respiration rapide ;
- retard du réveil après l'anesthésie.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver EXPAREL liposomal

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

EXPAREL liposomal peut également être conservé à température ambiante (à une température ne dépassant pas 25 °C) pendant 30 jours au maximum dans les flacons scellés et non ouverts. Les flacons ne doivent pas être remis au réfrigérateur.

Après première ouverture

La stabilité physico-chimique d'EXPAREL liposomal prélevé du flacon et transféré dans une seringue en polypropylène a été démontrée pendant 48 heures en cas de conservation au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou pendant 6 heures en cas de conservation à température ambiante (à une température ne dépassant pas 25 °C). D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, les durées et conditions de conservation après le mélange relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas excéder 24 heures à une température

comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si l'ouverture/la dilution ont été effectuées dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Après dilution

La stabilité physico-chimique après dilution d'EXPAREL liposomal mélangé avec d'autres formulations de bupivacaïne a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante (à une température ne dépassant pas 25 °C). En cas de mélange avec une solution de NaCl à 0,9 % (9 mg/mL) ou de Ringer lactate, la stabilité physico-chimique après dilution a été démontrée pendant 4 heures en cas de conservation au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou à température ambiante (à une température ne dépassant pas 25 °C). D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, sauf si la méthode de dilution prévient le risque de contamination bactérienne. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation après le mélange relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient EXPAREL liposomal

La substance active est la bupivacaïne. Un mL contient 13,3 mg de bupivacaïne liposomale dans une dispersion injectable à libération prolongée.

Un flacon de 10 mL de dispersion injectable à libération prolongée contient 133 mg de bupivacaïne sous forme de base libre.

Un flacon de 20 mL de dispersion injectable à libération prolongée contient 266 mg de bupivacaïne sous forme de base libre.

Les autres composants sont la diérucoylphosphatidylcholine (DEPC), le dipalmitoylphosphatidylglycérol (DPPG), le cholestérol pour voie parentérale, la tricapriline, la chlorure de sodium, l'acide phosphorique et l'eau pour préparations injectables.

Comment se présente EXPAREL liposomal et contenu de l'emballage extérieur

EXPAREL liposomal est une dispersion injectable à libération prolongée de couleur blanche à blanc cassé.

Il est présenté en flacons en verre à usage unique de 10 mL ou 20 mL avec un bouchon en caoutchouc butyle gris recouvert d'éthylène-tétra-fluoroéthylène et une capsule en aluminium/polypropylène.

Chaque boîte contient 4 ou 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Important : veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) avant utilisation.

Chaque flacon d'EXPAREL liposomal est à usage unique.

Les flacons d'EXPAREL liposomal non ouverts doivent être conservés au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. EXPAREL liposomal ne doit pas être congelé.

Les flacons d'EXPAREL liposomal non ouverts et scellés peuvent également être conservés à température ambiante (à une température ne dépassant pas 25 °C) pendant 30 jours au maximum. Les flacons ne doivent pas être remis au réfrigérateur.

Après première ouverture

La stabilité physico-chimique d'EXPAREL liposomal prélevé du flacon et transféré dans une seringue en polypropylène a été démontrée pendant 48 heures en cas de conservation au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou pendant 6 heures en cas de conservation à température ambiante (à une température ne dépassant pas 25 °C). D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, les durées et conditions de conservation après le mélange relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas excéder 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si l'ouverture/la dilution ont été effectuées dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Après dilution

La stabilité physico-chimique après dilution d'EXPAREL liposomal mélangé avec d'autres formulations de bupivacaïne a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante (à une température ne dépassant pas 25 °C). En cas de mélange avec une solution de NaCl à 0,9 % (9 mg/mL) ou de Ringer lactate, la stabilité physico-chimique après dilution a été démontrée pendant 4 heures en cas de conservation au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou à température ambiante (à une température ne dépassant pas 25 °C). D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, sauf si la méthode de dilution prévient le risque de contamination bactérienne. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation après le mélange relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Les flacons d'EXPAREL liposomal doivent être examinés avant l'administration. Immédiatement avant de prélever la dispersion à partir du flacon, retourner doucement le flacon pour remettre les particules en suspension. Il peut être nécessaire de retourner plusieurs fois le flacon si tout le contenu s'est déposé.

EXPAREL liposomal n'est destiné qu'à l'administration d'une dose unique. La dose maximale ne doit pas dépasser 266 mg (20 mL). La dose recommandée pour une infiltration locale dépend de la dimension de la zone opérée, du volume nécessaire pour couvrir la zone et de facteurs liés au patient susceptibles d'avoir un effet sur la sécurité d'un anesthésique local de type amide (voir la rubrique 4.2 du RCP).

EXPAREL liposomal peut être administré sous forme de dispersion prête à l'emploi ou être dilué à une concentration allant jusqu'à 0,89 mg/mL (dilution à 1:14) avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de Ringer lactate. EXPAREL liposomal ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ni dilué avec de l'eau ou avec d'autres agents hypotoniques car cela entraînerait la rupture des particules liposomales.

EXPAREL liposomal est une préparation liposomale et ne doit pas être utilisé de façon interchangeable avec d'autres formulations de bupivacaïne. Le chlorhydrate de bupivacaïne (formulations à libération immédiate) et EXPAREL liposomal peuvent être administrés simultanément dans la même seringue dans la mesure où le rapport des doses en milligrammes de solution de bupivacaïne/EXPAREL n'est pas supérieur à 1/2. La dose totale de chlorhydrate de bupivacaïne et d'EXPAREL liposomal co-administrés ne doit pas excéder 400 mg d'équivalent de chlorhydrate de bupivacaïne chez les adultes. La teneur en bupivacaïne d'EXPAREL liposomal est exprimée comme la teneur en base libre de bupivacaïne ; par conséquent, pour calculer la dose totale de bupivacaïne pour l'administration concomitante, la teneur en bupivacaïne d'EXPAREL liposomal doit être convertie en équivalent de chlorhydrate de bupivacaïne en multipliant la dose d'EXPAREL liposomal par un facteur de 1,128.

La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante d'EXPAREL liposomal et de chlorhydrate de bupivacaïne, en particulier dans des régions très vascularisées où une absorption systémique plus élevée est prévisible (voir rubrique 4.4 du RCP).

EXPAREL liposomal peut être administré après une administration de lidocaïne en respectant un délai d'au moins 20 minutes.

En cas d'application d'un antiseptique local tel que la povidone iodée, il convient de laisser sécher le site avant l'administration d'EXPAREL liposomal. EXPAREL liposomal ne doit pas entrer en contact avec des antiseptiques tels que les solutions de povidone iodée.

EXPAREL liposomal doit être injecté lentement (en général 1 à 2 mL par injection) à l'aide d'une aiguille 26G ou de diamètre supérieur. Le site opératoire doit être aspiré fréquemment lorsque cela est cliniquement approprié pour vérifier l'absence de sang et réduire le risque d'injection intravasculaire accidentelle.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.