

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 mL solution à libération prolongée intralésionnelle

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 mL solution à libération prolongée intralésionnelle

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 mL solution à libération prolongée intralésionnelle

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution contient 29,25 mg de bupivacaïne et 0,88 mg de méloxicam.

Zynrelef solution à libération prolongée est disponible dans les doses suivantes :

- 60 mg/1,8 mg de bupivacaïne/méloxicam.
- 200 mg/6 mg de bupivacaïne/méloxicam.
- 400 mg/12 mg de bupivacaïne/méloxicam.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à libération prolongée intralésionnelle.

Liquide visqueux limpide, jaune pâle à jaune.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zynrelef est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la douleur nociceptive postopératoire résultant de plaies chirurgicales de petite taille ou de taille moyenne (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Zynrelef doit être administré dans une structure où le personnel formé et l'équipement nécessaire sont disponibles pour traiter rapidement les patients qui présentent des signes de toxicité neurologique ou cardiaque.

Posologie

La dose recommandée dépend de la taille de la plaie et du volume nécessaire pour couvrir les tissus affectés au niveau du site opératoire susceptibles d'entraîner des douleurs. Il est nécessaire de s'assurer qu'il n'y a pas de quantité excessive de solution qui pourrait se répandre du site lors de la fermeture, en particulier pour les espaces chirurgicaux disponibles réduits (voir rubrique 4.4).

Le volume à prélever prend en compte le volume retenu dans l'applicateur Luer Lock. Exemples de volume à prélever et dose administrée pour différentes procédures :

- Bunionectomie – jusqu'à 2,3 mL (60 mg/1,8 mg)
- Herniorraphie inguinale ouverte – jusqu'à 10,5 mL (300 mg/9 mg)

La dose maximale totale de Zynrelef à administrer ne doit pas dépasser 400 mg/12 mg (environ 14 mL).

Utilisation avec d'autres anesthésiques

Lorsque Zynrelef est utilisé avec d'autres anesthésiques locaux, l'exposition globale aux anesthésiques doit être prise en compte sur 72 heures. Au total, la dose maximale de bupivacaïne administrée ne doit pas dépasser 400 mg/jour.

Populations particulières

Patients âgés (≥ 65 ans)

Les patients âgés doivent recevoir des doses réduites en fonction de leur âge et de leur condition physique. Les patients âgés pouvant présenter des troubles de la fonction rénale, ce facteur doit être pris en compte lors du choix de la dose.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique de Zynrelef n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 5.2). L'utilisation de Zynrelef est contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère non dialysés (voir rubrique 4.3) et l'utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère sous dialyse n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique de Zynrelef n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Ces patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe de détérioration de leur fonction hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). L'utilisation de Zynrelef est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Zynrelef chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie intralésionnelle.

Zynrelef doit être appliqué sur le site opératoire.

Zynrelef doit être administré en dose unique.

Zynrelef doit être préparé et administré uniquement avec les composants stériles fournis dans le kit de traitement (perforateur de flacon ventilé, seringue, applicateur Luer Lock). Des instructions d'utilisation complètes sont fournies dans la notice destinée aux professionnels de la santé.

Zynrelef doit être appliqué sur le site chirurgical après l'irrigation et l'aspiration finales et avant la suture. Si plusieurs couches de tissus sont impliquées, avant la suture, la solution doit être appliquée après l'irrigation et l'aspiration finales de chaque couche.

Zynrelef n'est pas administré par injection, il doit être appliqué sans aiguille sur les couches de tissu sous l'incision cutanée. La solution ne doit pas être appliquée sur la peau. Une quantité suffisante de solution doit être appliquée pour recouvrir les tissus. Essayez l'excès de Zynrelef sur la peau avant ou pendant la fermeture de la plaie.

Lorsque vous faites des nœuds avec des sutures monofilaments, les nœuds peuvent se desserrer ou se dénouer au contact avec Zynrelef en raison de la viscosité de Zynrelef. Réduisez l'administration de Zynrelef à proximité de la ligne d'incision et essayez l'excès de Zynrelef sur la peau avant de réaliser la suture. Avec les sutures monofilaments, il est recommandé de faire au moins trois (3) nœuds terminés par un double-nœud (par ex. un nœud de chirurgicalien). Pensez aux sutures tressées ou crantées, en particulier pour la fermeture des couches profondes.

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

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patients présentant une hypersensibilité connue à tout anesthésique local de type amide ou anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Le méloxicam ne doit pas être administré aux patients qui ont développé des signes d'asthme, de polypes nasaux, d'œdème angioneurotique ou d'urticaire après l'administration d'acide acétylsalicylique ou d'autres AINS.
- Troisième trimestre de grossesse (voir rubrique 4.6).
- Pontage aorto-coronarien (PAC) (voir rubrique 4.4).
- Insuffisance cardiaque sévère (voir rubrique 4.4).
- Insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4).
- Insuffisance rénale sévère chez des patients non dialysés (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 majeures, notamment abdominales, vasculaires et thoraciques (voir rubrique 5.1). Il est recommandé de ne pas utiliser ce médicament pour les interventions chirurgicales majeures.

Toxicité systémique des anesthésiques locaux (TSAL)

Étant donné qu'il existe un risque potentiel d'effets indésirables sévères susceptibles d'engager le pronostic vital lié à l'administration de bupivacaïne, tout produit contenant de la bupivacaïne doit être administré dans une structure où le personnel formé et l'équipement nécessaire sont disponibles pour traiter rapidement les patients qui présentent des signes de toxicité neurologique ou cardiaque.

La bupivacaïne peut avoir des effets toxiques aigus sur le système nerveux central et le système cardiovasculaire si elle est utilisée pour des procédures d'anesthésie locale entraînant des concentrations sanguines élevées de la substance active. C'est en particulier le cas après une administration intravasculaire accidentelle ou une injection dans des zones très vascularisées. Des cas d'arythmie ventriculaire, de fibrillation ventriculaire, de collapsus cardiovasculaire brusque et de décès ont été signalés en relation avec des concentrations systémiques élevées de bupivacaïne. Le médecin responsable doit prendre les précautions nécessaires pour éviter toute toxicité systémique des anesthésiques locaux (voir rubrique 4.2).

Les patients devant faire l'objet d'une attention particulière afin de réduire le risque d'effets indésirables dangereux sont les suivants :

- Les patients âgés et les patients en mauvais état général doivent recevoir des doses réduites en fonction de leur condition physique.
- Les patients présentant un bloc cardiaque partiel ou complet, car les anesthésiques locaux peuvent diminuer la conduction myocardique.
- Les patients souffrant d'une maladie hépatique avancée ou d'un dysfonctionnement rénal sévère.

Les effets toxiques des anesthésiques locaux s'additionnent et leur administration doit être réalisée avec prudence, notamment en surveillant les effets neurologiques et cardiovasculaires liés à la toxicité systémique des anesthésiques locaux.

Système cardiovasculaire

Les essais cliniques et les données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (en particulier à forte dose et à long terme) peut être associée à un risque légèrement accru d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral). Les

données disponibles sont insuffisantes pour exclure un tel risque pour Zynrelef. L'utilisation de Zynrelef doit être évitée chez les patients ayant présenté récemment un infarctus du myocarde, à moins que les avantages escomptés ne l'emportent sur le risque d'événements thrombotiques cardiovasculaires récurrents.

Les patients souffrant d'hypertension artérielle non contrôlée, d'insuffisance cardiaque congestive, de cardiopathie ischémique établie, d'artériopathie périphérique et/ou de maladie cérébrovasculaire ne doivent être traités avec Zynrelef qu'après un examen approfondi.

Systeme gastro-intestinal

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales (GI) pouvant être fatales ont été rapportées avec tous les AINS, à tout moment au cours du traitement, avec ou sans prodromes, chez de patients avec ou sans antécédents de troubles gastro-intestinaux sérieux. Le méloxicam contenu dans Zynrelef étant un AINS, les professionnels de santé doivent être attentifs aux signes et symptômes d'ulcère et d'hémorragie GI. En cas de suspicion d'un effet indésirable GI sérieux, une évaluation et un traitement doivent être rapidement mis en place.

Le risque d'hémorragie, d'ulcérations ou de perforations GI augmente avec la dose d'AINS chez les patients présentant des antécédents d'ulcères et chez les patients âgés. Un traitement combiné à des médicaments protecteurs (misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons par ex.) doit être envisagé chez ces patients, de même que chez ceux nécessitant la prise concomitante d'acide acétylsalicylique ou d'autres substances actives susceptibles d'augmenter le risque GI (voir ci-dessous et rubrique 4.5).

Les patients présentant des antécédents de toxicité GI, en particulier les patients âgés, doivent être avertis de signaler tout symptôme abdominal inhabituel (particulièrement une hémorragie GI).

La prudence est de mise chez les patients recevant des médicaments concomitants susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, tels que l'héparine, les anticoagulants comme la warfarine, ou d'autres AINS, y compris l'acide acétylsalicylique administré à des doses anti-inflammatoires (≥ 1 g, en prise unique, ou ≥ 3 g, en quantité totale quotidienne) (voir rubrique 4.5).

Réactions cutanées sévères

Des réactions cutanées menaçant le pronostic vital (syndrome de Stevens-Johnson [SSJ] et nécrolyse épidermique toxique [NET]) ont été signalées avec l'utilisation du méloxicam. Les patients doivent être informés des signes et symptômes et être suivis de près pour détecter les réactions cutanées. Le risque le plus élevé de survenue du SSJ ou de la NET se situe dans les premières semaines de traitement. Un patient qui a développé un SSJ ou une NET sous méloxicam ne doit pas recevoir Zynrelef.

Surveillance de la fonction hépatique et rénale

Des augmentations occasionnelles des taux sériques de transaminases, des augmentations de la bilirubine sérique ou d'autres paramètres de la fonction hépatique, ainsi que des augmentations de la créatinine et de l'uréesanguines, ainsi que d'autres anomalies des analyses de laboratoire, ont été signalées avec le méloxicam. Dans la majorité des cas, il s'agissait d'anomalies transitoires et légères. Ces patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe de détérioration de leur fonction hépatique ou rénale.

Toxicité rénale et insuffisance rénale

Une toxicité rénale a été observée chez des patients chez qui les prostaglandines rénales jouent un rôle compensateur dans le maintien de la perfusion rénale. Chez ces patients, l'administration d'un AINS peut entraîner une diminution dose-dépendante de la synthèse des prostaglandines et, secondairement, du débit sanguin rénal, ce qui peut précipiter une décompensation rénale manifeste. Les patients les plus exposés à cette réaction sont ceux qui présentent une insuffisance rénale, un syndrome

néphrotique, une néphropathie lupique, une déshydratation, une hypovolémie, une insuffisance cardiaque, une insuffisance hépatique sévère, ceux qui prennent des diurétiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou des antagonistes de l'angiotensine II, ainsi que les personnes âgées.

Après l'administration de Zynrelef, la fonction rénale doit être surveillée chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, une insuffisance cardiaque, une déshydratation ou une hypovolémie.

Les effets rénaux du méloxicam peuvent aggraver le dysfonctionnement rénal chez les patients souffrant d'une maladie rénale préexistante.

Aucune donnée issue d'études cliniques contrôlées n'est disponible concernant l'utilisation du méloxicam chez les patients atteints d'une maladie rénale avancée. Certains métabolites du méloxicam étant excrétés par voie rénale, l'utilisation de Zynrelef n'est pas recommandée chez les patients dialysés souffrant d'insuffisance rénale sévère, à moins que les avantages escomptés ne l'emportent sur le risque d'aggravation de la fonction rénale. Zynrelef est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère et non dialysés (voir rubrique 4.3)

Insuffisance hépatique

La bupivacaïne étant métabolisée par le foie, les doses élevées doivent être utilisées avec prudence chez les patients atteints d'une maladie hépatique. Les patients atteints d'une maladie hépatique sévère sont plus exposés au risque de développer des concentrations plasmatiques toxiques en raison de leur incapacité à métaboliser normalement les anesthésiques locaux. L'utilisation de Zynrelef est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Hyperkaliémie

Des cas d'augmentation de la concentration sérique de potassium, y compris d'hyperkaliémie, ont été signalés sous méloxicam chez des patients diabétiques ou recevant un traitement concomitant connu pour augmenter les concentrations de potassium. Zynrelef ne doit être utilisé chez les patients atteints d'hyperkaliémie que si les avantages l'emportent sur les risques.

Chondrolyse

Des cas de chondrolyse ont été signalés après commercialisation chez des patients recevant une perfusion intra-articulaire continue d'anesthésiques locaux en postopératoire. La majorité des cas de chondrolyse rapportés concernent l'articulation de l'épaule. En raison de la multiplicité des facteurs impliqués et des contradictions dans la littérature scientifique concernant le mécanisme d'action, la causalité n'a pas été établie. La perfusion intra-articulaire continue de Zynrelef doit être évitée.

Trouble de la cicatrisation des plaies

Une cicatrisation altérée a été observée chez des patients après une bunionectomie (voir rubrique 4.8). Pour les espaces chirurgicaux disponibles réduits, éviter l'administration d'un volume excessif (voir rubrique 4.2).

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

Bupivacaïne

La bupivacaïne doit être utilisée avec prudence chez les patients recevant d'autres anesthésiques locaux ou des substances actives structurellement apparentées aux anesthésiques locaux de type amide, par exemple certains anti-arythmiques, tels que la lidocaïne et la mexilétine, car les effets toxiques systémiques s'additionnent (voir rubrique 4.4).

Méloxicam

Inhibiteurs de l'ECA, antagonistes de l'angiotensine II

Les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertensif des inhibiteurs de l'ECA, des antagonistes de l'angiotensine II ou des bêtabloquants (y compris le propranolol).

Chez les patients âgés, présentant une hypovolémie (y compris ceux qui suivent un traitement diurétique) ou une insuffisance rénale, la co-administration d'un AINS et d'inhibiteurs de l'ECA ou d'antagonistes de l'angiotensine II peut entraîner une détérioration de la fonction rénale, y compris une éventuelle insuffisance rénale aiguë, qui est généralement réversible.

Les patients qui prennent des inhibiteurs de l'ECA, des antagonistes de l'angiotensine II ou des bêtabloquants doivent être surveillés après le traitement par Zynrelef pour s'assurer que la pression artérielle souhaitée est obtenue. Les patients qui sont âgés, hypovolémiques ou dont la fonction rénale est altérée, doivent être surveillés afin de détecter tout signe d'une détérioration de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).

Diurétiques

Les patients sous diurétiques doivent être surveillés après le traitement par Zynrelef afin de détecter tout signe de détérioration de la fonction rénale, en plus d'assurer l'efficacité des diurétiques, y compris les effets antihypertenseurs.

Lithium

Il a été rapporté que les AINS augmentent les niveaux de lithium dans le sang (via une diminution de l'excrétion rénale de lithium), qui peuvent atteindre des valeurs toxiques. L'utilisation concomitante de lithium et d'AINS n'est pas recommandée. Si l'utilisation de Zynrelef avec du lithium semble nécessaire, les patients doivent être surveillés pour détecter tout signe de toxicité du lithium après le traitement avec Zynrelef.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

On ne dispose pas de données sur l'utilisation de Zynrelef chez la femme enceinte.

Bupivacaïne

Il existe des données limitées sur l'utilisation de la bupivacaïne chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une survie réduite de la progéniture et des effets embryotoxiques (voir rubrique 5.3).

Méloxicam

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut nuire à la grossesse et/ou au développement embryofœtal. Les données des études épidémiologiques suggèrent un risque accru de fausse couche et de malformation cardiaque et de gastroschisis après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire est augmenté de moins de 1 % à environ 1,5 %. Il est probable que le risque augmente avec la dose et la durée du traitement. Chez l'animal, il a été démontré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraînait une augmentation des pertes avant et après l'implantation et de la létalité embryofœtale. En outre, des incidences accrues de diverses malformations, notamment cardiovasculaires, ont été rapportées chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période organogénétique.

À partir de la 20^e semaine de grossesse, le méloxicam contenu dans Zynrelef peut provoquer un oligoamnios, en raison d'un dysfonctionnement rénal du fœtus. Ce phénomène peut survenir peu de temps après le traitement et est généralement réversible. En outre, des cas de constriction du canal artériel ont été signalés à la suite du traitement par méloxicam au cours du deuxième trimestre, dont la plupart se sont résorbés après l'arrêt du traitement. En conséquence, au cours des premier et deuxième

trimestres de grossesse, Zynrelef ne doit pas être administré sauf en cas de nécessité manifeste. Si Zynrelef est utilisé par une femme essayant de concevoir un bébé, ou pendant les premier et deuxième trimestres de grossesse, la dose doit être maintenue la plus basse possible. Une surveillance anténatale visant à détecter un oligoamnios et une constriction du canal artériel doit être envisagée pendant plusieurs jours après l'exposition à Zynrelef à partir de la 20^e semaine gestationnelle.

Au cours du troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus aux risques suivants :

- Toxicité cardiopulmonaire (avec constriction/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire).
- Dysfonctionnement rénal (voir ci-dessus).

Surveillance de la mère et du nouveau-né à la fin de la grossesse pour détecter :

- Prolongation possible du temps de saignement, effet anti-agrégant pouvant se produire même à très faibles doses.
- Inhibition des contractions utérines entraînant un retard ou une prolongation du travail.

Par conséquent, en raison du composant méloxicam, Zynrelef est contre-indiqué au cours du 3^e trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

La bupivacaïne et le méloxicam sont excrétés en petites quantités dans le lait humain. D'après une étude clinique, la dose moyenne totale estimée de bupivacaïne et de méloxicam reçue par un nouveau-né via le lait maternel correspondrait à environ 0,3 % et 1,0 % de la dose maternelle ajustée en fonction du poids, respectivement.

Néanmoins, dans la mesure où les effets de l'exposition à Zynrelef sur les nouveau-nés/nourrissons allaités sont inconnus, la décision doit être prise soit de commencer ou d'arrêter l'allaitement en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice de Zynrelef pour la femme.

Fertilité

Aucune étude évaluant les effets de Zynrelef sur la fertilité masculine et féminine n'a été réalisée.

L'utilisation du méloxicam peut entraver la fertilité des femmes désirant concevoir un enfant. Chez les femmes ayant des difficultés de conception ou qui sont en cours d'investigation pour une infertilité, Zynrelef doit être utilisé uniquement si les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques encourus.

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

La bupivacaïne a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Zynrelef peut avoir un effet très léger sur la fonction mentale et la coordination, même en l'absence de toxicité manifeste pour le système nerveux central (SNC), et peut altérer temporairement la locomotion et la vigilance.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquent était la sensation vertigineuse (15,1 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants sont basés sur les données acquises dans les essais cliniques et sont présentés dans le tableau 1 ci-après par classe de système d'organes et par fréquence. Au sein de

chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. La fréquence des effets indésirables est exprimée selon les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$).

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés pour Zynrelef

Classe de système d'organes	Très fréquent	Fréquent
Affections du système nerveux	Sensation vertigineuse	Dysgueusie
Affections cardiaques		Bradycardie
Affections vasculaires		Hypotension
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Odeur de peau anormale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Cellulite, Difficultés de cicatrisation* Réaction localisée au site d'administration Gonflement localisé au site d'administration Érythème localisé au site d'administration Gonflement périphérique

* Une cicatrisation altérée des plaies, y compris une déhiscence des plaies, a été observée chez des patients après une bunionectomie (un modèle de chirurgie avec un espace chirurgical disponible réduit pour instiller le produit).

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

Bupivacaïne

Les injections intravasculaires accidentelles de bupivacaïne peuvent provoquer des réactions toxiques systémiques immédiates (de quelques secondes à quelques minutes). En cas de surdosage, la toxicité systémique apparaît plus tard (15 à 60 minutes après l'injection) en raison de l'augmentation plus lente de la concentration sanguine de l'anesthésique local.

Toxicité systémique aiguë

Les réactions toxiques systémiques concernent principalement le SNC et le système cardiovasculaire.

Toxicité pour le système nerveux central

La toxicité pour le SNC est une réponse graduée avec des symptômes et des signes d'une gravité croissante. Les premiers symptômes sont généralement une paresthésie péribuccale, un engourdissement de la langue, des étourdissements, une hyperacousie, des acouphènes et des troubles visuels. La dysarthrie, les secousses musculaires ou les tremblements sont plus graves et précèdent l'apparition de convulsions généralisées. Ces signes ne doivent pas être confondus avec un comportement névrotique. Il peut s'ensuivre une perte de conscience et des crises convulsives tonico-cloniques qui peuvent durer de quelques secondes à plusieurs minutes. L'hypoxie et l'hypercarbie surviennent rapidement après des convulsions dues à l'augmentation de l'activité musculaire, accompagnées d'une altération de la respiration et de la perte éventuelle de voies respiratoires fonctionnelles. Dans les cas graves, une apnée peut se produire. L'acidose, l'hyperkaliémie et l'hypoxie augmentent et prolongent les effets toxiques des anesthésiques locaux.

La récupération est due à la redistribution du médicament anesthésique local à partir du système nerveux central et au métabolisme et à l'excrétion qui s'ensuivent. La récupération peut être rapide à moins que de grandes quantités de bupivacaïne n'aient été injectées.

Toxicité pour le système cardiovasculaire

La toxicité pour le système cardiovasculaire peut être observée dans les cas graves et est généralement précédée de signes de toxicité au niveau du système nerveux central. Chez les patients sous forte sédation ou sous anesthésie générale, les symptômes annonciateurs au niveau du SNC peuvent être absents. L'hypotension, la bradycardie, l'arythmie et même l'arrêt cardiaque peuvent survenir à la suite de concentrations systémiques élevées d'anesthésiques locaux, mais dans de rares cas, l'arrêt cardiaque peut survenir sans effets annonciateurs dans le SNC.

Traitement de la toxicité aiguë

Si des signes de toxicité systémique aiguë apparaissent, l'administration de Zynrelef doit être immédiatement interrompue.

De l'oxygène doit être administré au premier signe de toxicité.

La première étape dans la prise en charge des convulsions, ainsi que sous ventilation ou en apnée, consiste à veiller immédiatement au maintien d'une voie aérienne perméable et à une ventilation assistée ou contrôlée avec de l'oxygène et un système de délivrance capable de permettre une pression positive immédiate des voies aériennes par masque. Immédiatement après l'instauration de ces mesures ventilatoires, il convient d'évaluer l'état de la circulation, en gardant à l'esprit que les médicaments utilisés pour traiter les convulsions altèrent parfois la circulation lorsqu'ils sont administrés par voie intraveineuse. Si les convulsions persistent malgré une assistance respiratoire adéquate, et si l'état de la circulation le permet, de petites quantités d'un barbiturique à action ultra-courte (comme le thiopental ou le thiamylal) ou d'une benzodiazépine (comme le diazépam) peuvent être administrées par voie intraveineuse. Avant l'utilisation d'anesthésiques, le médecin doit être familier de ces médicaments anticonvulsifs. Le traitement de soutien de la dépression circulatoire peut nécessiter l'administration de liquides intraveineux et, le cas échéant, d'un vasopresseur en fonction de la situation clinique (comme l'éphédrine pour renforcer la force contractile du myocarde).

Si elles ne sont pas traitées immédiatement, les convulsions et la dépression cardiovasculaire peuvent entraîner une hypoxie, une acidose, une bradycardie, des arythmies et un arrêt cardiaque. En cas d'arrêt cardiaque, des mesures de réanimation cardio-pulmonaire standard doivent être mises en place.

L'intubation endotrachéale, faisant appel à des médicaments et à des techniques familières au médecin, peut être indiquée après l'administration initiale d'oxygène par masque si l'on rencontre des difficultés dans le maintien d'une voie respiratoire perméable ou si une assistance ventilatoire prolongée (assistée ou contrôlée) est indiquée.

Méloxicam

Les données concernant le surdosage avec le méloxicam sont limitées.

À la suite d'un surdosage aigu en AINS, les symptômes se limitent généralement aux phénomènes suivants : léthargie, somnolence, nausées, vomissements et douleur épigastrique, qui disparaissent en règle générale avec un traitement symptomatique. Une hémorragie digestive peut survenir. Des réactions de type anaphylactique peuvent survenir à la suite d'un surdosage.

En cas de surdosage aigu de Zynrelef, les patients doivent recevoir un traitement symptomatique et des mesures de soutien adaptés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anesthésiques, anesthésiques locaux (amides), code ATC : non encore assigné

Mécanisme d'action

Zynrelef est une association à dose fixe et à libération prolongée de bupivacaïne et de méloxicam. Pendant environ 72 heures après l'application de Zynrelef dans le site opératoire, il libère de la bupivacaïne et du méloxicam, qui sont ensuite absorbés par les tissus environnants. Le méloxicam semblerait contrôler l'inflammation des tissus, normalisant ainsi le pH et potentialisant l'effet de la bupivacaïne, ce qui entraîne une augmentation de l'analgésie.

La bupivacaïne est un anesthésique local de type amide ayant des effets à la fois anesthésiques et analgésiques. À fortes doses, elle produit une anesthésie chirurgicale, tandis qu'à plus faibles doses, elle induit un bloc sensoriel (analgésie) avec un bloc moteur moins prononcé.

Le méloxicam est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) de la famille des oxicams, doté de propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques. Son mécanisme d'action précis demeure inconnu. Le méloxicam inhibe la biosynthèse des prostaglandines, des médiateurs bien connus de l'inflammation.

Effets pharmacodynamiques

Bupivacaïne

La bupivacaïne provoque un bloc réversible de la propagation des impulsions le long des fibres nerveuses en empêchant le mouvement vers l'intérieur des ions sodium à travers la membrane cellulaire des fibres nerveuses. Les canaux sodiques de la membrane nerveuse sont considérés comme un récepteur pour les molécules d'anesthésique local.

Les anesthésiques locaux peuvent avoir des effets similaires sur d'autres membranes excitables, par ex. dans le cerveau et le myocarde. Si des quantités excessives de substance active atteignent la circulation systémique, des symptômes et des signes de toxicité du système nerveux central et cardiovasculaires peuvent apparaître.

La toxicité pour le système nerveux central (voir rubrique 4.9) précède généralement les effets cardiovasculaires, car la toxicité pour le système nerveux central se produit à des concentrations plasmatiques plus faibles. Les effets directs des anesthésiques locaux sur le cœur comprennent une conduction lente, un inotropisme négatif et finalement un arrêt cardiaque.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de Zynrelef a été évaluée dans 2 essais cliniques multicentriques, en double aveugle, à groupes parallèles, avec contrôle actif et placebo.

Étude 301 (bunionectomie)

Un total de 412 patients subissant une bunionectomie unilatérale avec ostéotomie et fixation par technique de bloc Mayo à la lidocaïne ont été randomisés dans un des 3 groupes de traitement suivants selon un rapport de 3:3:2 (respectivement) : Zynrelef 60 mg/1,8 mg, chlorhydrate de bupivacaïne 50 mg, ou solution saline placebo. L'âge moyen des patients était de 47 ans (fourchette de 18 à 77 ans) et les patients étaient majoritairement des femmes (86 %). Zynrelef a été appliqué directement dans le site opératoire à la fin de l'intervention, après une irrigation et une aspiration finales, mais avant la suture. Le chlorhydrate de bupivacaïne et la solution saline placebo ont été administrés respectivement par injection et par instillation. L'intensité de la douleur a été évaluée par les patients sur une échelle numérique (ou NRS – numeric rating scale) de 0 à 10 jusqu'à 72 heures après la dose. En postopératoire, il n'y avait pas de traitement antidouleur programmé ; cependant, les patients ont été autorisés à prendre des médicaments de secours en cas de besoin (10 mg d'oxycodone par voie orale

toutes les 4 heures, 10 mg de morphine IV toutes les 2 heures, et/ou 1 000 mg de paracétamol par voie orale toutes les 6 heures).

Les résultats pour le critère primaire et les 4 critères secondaires majeurs ont été positifs. Zynrelef a réduit de manière significative l'ASC moyenne des scores d'intensité de la douleur de l'échelle numérique avec activité dans les 72 heures suivant l'opération, par rapport à la solution saline placebo (critère principal) et au chlorhydrate de bupivacaïne (Figure 1). Zynrelef a également réduit de manière significative la consommation d'opioïdes et a augmenté de manière significative la proportion de patients qui n'ont pas eu besoin de médicaments de secours postopératoires de type opioïdes (patients traités « sans opioïdes ») (Tableau 2).

Figure 1 : Intensité moyenne de la douleur sur 72 heures dans l'étude 301 (bunionectomie)

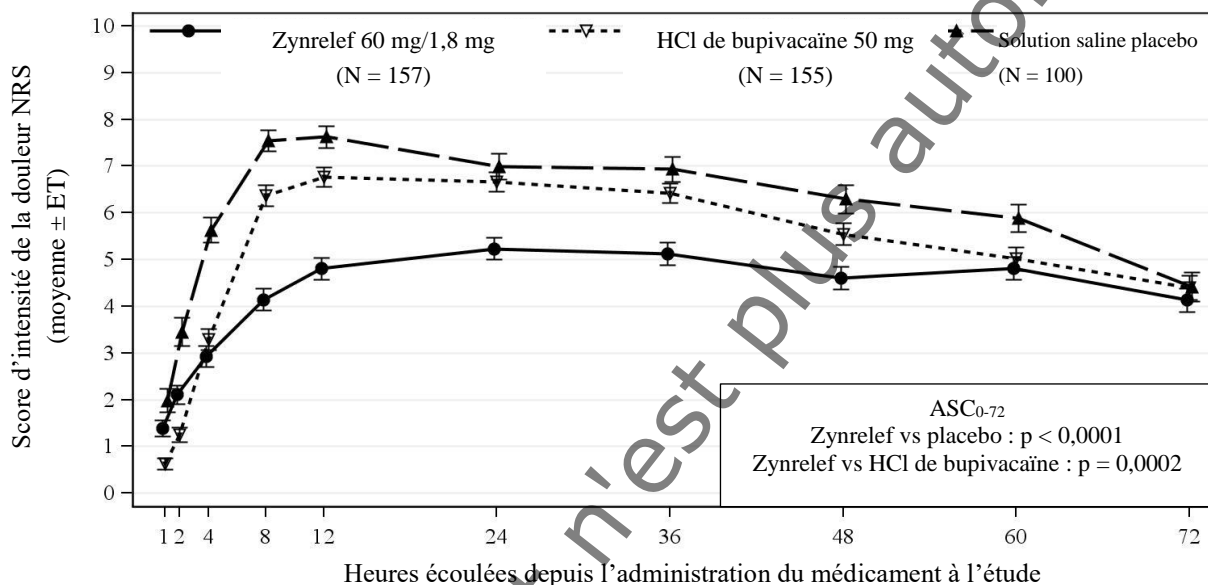


Tableau 2 : Utilisation d'opioïdes sur 72 heures dans l'étude 301 (bunionectomie)

		Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 157)	Chlorhydrate de bupivacaïne 50 mg (N = 155)	Solution saline placebo (N = 100)
Consommation totale d'opioïdes^a 0-72 heures	Médiane	13	18	25
	valeur de p vs solution saline placebo	< 0,0001		
	valeur de p vs chlorhydrate de bupivacaïne	0,0022		
Sans opioïdes 0-72 heures	n (%)	45 (29 %)	17 (11 %)	2 (2 %)
	valeur de p vs solution saline placebo	< 0,0001		
	valeur de p vs chlorhydrate de bupivacaïne	0,0001		

^a En équivalents milligrammes de morphine par voie intraveineuse (EMM IV).

Étude 302 (herniorraphie inguinale)

Un total de 418 patients ayant subi une herniorraphie inguinale ouverte avec filet sous anesthésie générale ont été randomisés dans un des 3 groupes de traitement suivants selon un rapport de 2:2:1 (respectivement) : Zynrelef 300 mg/9 mg, chlorhydrate de bupivacaïne 75 mg, ou solution saline

placebo. L'âge moyen des patients était de 49 ans (fourchette de 18 à 83 ans) et les patients étaient majoritairement des hommes (94 %). Zynrelef a été appliqué directement sur le site opératoire à la fin de l'intervention, après une irrigation et une aspiration de chaque couche fasciale, mais avant la suture. Le chlorhydrate de bupivacaïne et la solution saline placebo ont été administrés respectivement par injection et par instillation. L'intensité de la douleur a été évaluée par les patients sur une échelle numérique de 0 à 10 jusqu'à 72 heures après la dose. En postopératoire, il n'y avait pas de traitement antidouleur programmé ; cependant, les patients ont été autorisés à prendre un médicament de secours en cas de besoin (10 mg d'oxycodone par voie orale toutes les 4 heures, 10 mg de morphine IV toutes les 2 heures, et/ou 1 000 mg de paracétamol par voie orale toutes les 6 heures).

Les résultats pour le critère primaire et les 4 critères secondaires majeurs ont été positifs. Zynrelef a réduit de manière significative l'ASC moyenne des scores d'intensité de la douleur de l'échelle numérique avec activité dans les 72 heures suivant l'opération, par rapport à la solution saline placebo (critère principal) et au chlorhydrate de bupivacaïne (Figure 2). Zynrelef a également réduit de manière significative la consommation d'opioïdes et a augmenté de manière significative la proportion de patients traités « sans opioïdes » (Tableau 3).

Figure 2 : Intensité moyenne de la douleur (échelle numérique) sur 72 heures dans l'étude 302 (herniorraphie)

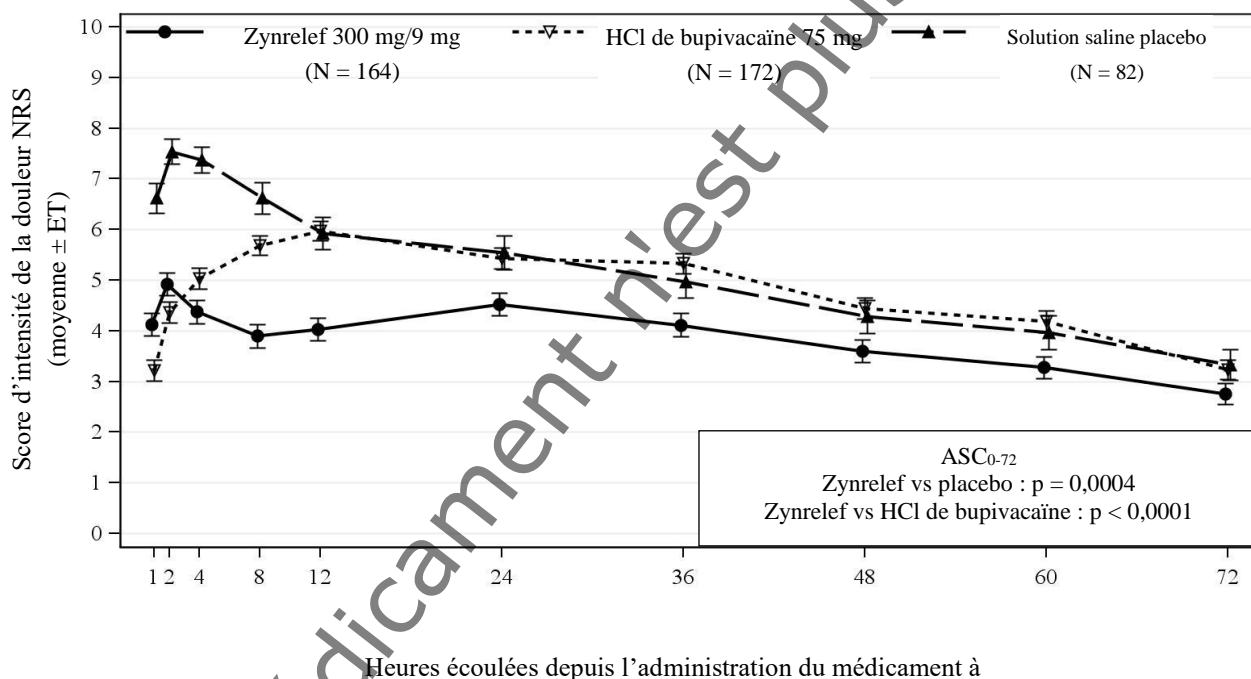


Tableau 3 : Utilisation d'opioïdes sur 72 heures dans l'étude 302 (herniorraphie)

		Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 164)	Chlorhydrate de bupivacaïne 75 mg (N = 172)	Solution saline placebo (N = 82)
Consommation totale d'opioïdes^a 0-72 heures	Médiane	0	7	11
	valeur de p vs solution saline placebo	0,0001		
	valeur de p vs chlorhydrate de bupivacaïne	0,0240		
Sans opioïdes 0-72 heures	n (%)	84 (51 %)	69 (40 %)	18 (22 %)
	valeur de p vs solution saline placebo	< 0,0001		
	valeur de p vs chlorhydrate de bupivacaïne	0,0486		

^a En équivalents milligrammes de morphine par voie intraveineuse (EMMIV).

Interventions chirurgicales non évaluées avec Zynrelef

L'efficacité et la sécurité n'ont pas été établies dans les interventions chirurgicales majeures, notamment abdominales, vasculaires et thoraciques (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'application locale de Zynrelef sur le site opératoire permet d'obtenir des taux plasmatiques systémiques détectables de bupivacaïne pendant 72 heures et de méloxicam pendant 120 heures. Les taux plasmatiques systémiques de bupivacaïne après l'application de Zynrelef sont corrélés à l'efficacité.

Absorption

Zynrelef est une formulation à libération prolongée de bupivacaïne et de méloxicam utilisant un système de libération médicamenteuse à base de polymères. Après l'application d'une dose unique de Zynrelef, la bupivacaïne et le méloxicam sont libérés simultanément du polymère pendant environ 3 jours.

Les paramètres pharmacocinétiques de la bupivacaïne et du méloxicam de Zynrelef ont été évalués à la suite de multiples interventions chirurgicales.

Les statistiques descriptives des paramètres pharmacocinétiques de doses représentatives de Zynrelef dans chaque étude sont fournies dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la bupivacaïne et du méloxicam après administration de doses uniques de Zynrelef

Composant actif	Paramètres	Bunionectomie : Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 17)	Herniorraphie : Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 16)
Bupivacaïne	C _{max} (ng/mL)	53,6 (32,6)	271 (147)
	t _{max} (h)	3,00 (1,55-24,08)	18,22 (3,10-30,28)
	ASC _(0-t) (h×ng/mL)	1 650 (1 130)	14 900 (8 470)
	ASC _(inf) (h×ng/mL)	1 680 (1 190)	15 300 (8 780)
Méloxicam	C _{max} (ng/mL)	25,6 (13,8)	225 (96,3)
	t _{max} (h)	18,02 (8,13-60)	53,72 (24,2-96,02)
	ASC _(0-t) (h×ng/mL)	1 600 (915)	18 600 (7 860)
	ASC _(inf) (h×ng/mL)	1 660 (1 050)	15 500 (NC ^a)

ASC = aire sous la courbe ; NC = non calculé.

Note : moyenne arithmétique (écart-type) sauf t_{max} où elle est médiane (fourchette). Les doses de Zynrelef sont indiquées en tant que dose de bupivacaïne (mg)/dose de méloxicam (mg).

^a La phase d'élimination terminale n'a pas été saisie chez un nombre suffisant de patients ; l'écart-type n'a pas été calculé.

Distribution

Après libération et absorption systémique de la bupivacaïne et du méloxicam de Zynrelef, il est attendu que la distribution de la bupivacaïne et du méloxicam soit la même que pour toute solution de chlorhydrate de bupivacaïne ou toute formulation orale de méloxicam.

Bupivacaïne

La bupivacaïne présente une clairance plasmatique totale de 0,58 L/min, un volume de distribution à l'état d'équilibre de 73 L et un taux d'extraction hépatique intermédiaire de 0,38 après administration IV. Elle est principalement liée à la glycoprotéine alpha-1-acide avec une liaison plasmatique de 96 %.

Méloxicam

Le méloxicam est très fortement lié aux protéines plasmatiques, essentiellement l'albumine (99 %). Le méloxicam pénètre dans le liquide synovial pour donner des concentrations approximativement égales à la moitié de celles du plasma. Le volume de distribution est faible, en moyenne 11 L. La variation inter-individuelle est de l'ordre de 30-40 %.

Biotransformation

Bupivacaïne

La bupivacaïne est largement métabolisée dans le foie, principalement par hydroxylation aromatique en 4-hydroxy-bupivacaïne et par N-désalkylation en pipécologylidide (PPX), toutes deux médiées par le cytochrome P450 (CYP) 3A4. Les concentrations plasmatiques de PPX et de 4-hydroxy-bupivacaïne après l'administration de bupivacaïne sont faibles par rapport à la molécule mère. Les métabolites ont une activité pharmacologique inférieure à celle de la bupivacaïne.

Méloxicam

Le méloxicam subit une biotransformation hépatique importante. Quatre métabolites différents du méloxicam ont été identifiés dans les urines, qui sont tous pharmacodynamiquement inactifs. Le

principal métabolite, le 5'-carboxyméloxicam (60 % de la dose), est formé par oxydation d'un métabolite intermédiaire, le 5'-hydroxyméthylméloxicam, qui est également excrété dans une moindre mesure (9 % de la dose). Des études *in vitro* suggèrent que le CYP2C9 joue un rôle important dans cette voie métabolique, avec une contribution mineure de l'isoenzyme CYP3A4. L'activité peroxydase du patient est probablement responsable des deux autres métabolites, qui représentent respectivement 16 % et 4 % de la dose administrée.

Élimination

Après libération et absorption systémique de la bupivacaïne et du méloxicam de Zynrelef, leur excrétion devrait être la même que pour toute formulation de chlorhydrate de bupivacaïne ou toute formulation orale de méloxicam.

Bupivacaïne

Environ 1 % de la bupivacaïne est excrétée dans l'urine sous forme de médicament inchangé en 24 heures et environ 5 % sous forme de PPX. La demi-vie terminale apparente moyenne ($t_{1/2}$) de la bupivacaïne de Zynrelef est d'environ 14 à 15 heures.

Méloxicam

Le méloxicam est principalement excrété sous forme de métabolites et se retrouve à parts égales dans les urines et les fèces. Moins de 5 % de la dose quotidienne est excrétée inchangée dans les fèces, alors que seules des traces de la molécule mère sont excrétées dans l'urine. La demi-vie terminale apparente moyenne ($t_{1/2}$) du méloxicam de Zynrelef est d'environ 22 à 25 heures. La clairance plasmatique totale est en moyenne de 8 mL/min.

Populations particulières

Après libération et absorption systémique de la bupivacaïne et du méloxicam de Zynrelef, les effets de l'insuffisance hépatique et rénale devraient être les mêmes que pour toute autre formulation de bupivacaïne et de méloxicam.

Insuffisance hépatique/rénale

La clairance de la bupivacaïne est presque entièrement due au métabolisme hépatique. Elle est plus sensible aux modifications de la fonction enzymatique hépatique intrinsèque qu'à la perfusion hépatique.

Ni l'insuffisance hépatique, ni l'insuffisance rénale légère ou modérée, n'a d'effet substantiel sur la pharmacocinétique du méloxicam. En cas d'insuffisance rénale grave, l'augmentation du volume de distribution peut entraîner des concentrations plus élevées de méloxicam libre (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Patients âgés

Après administration orale de méloxicam, la clairance plasmatique moyenne à l'état d'équilibre chez les sujets âgés était légèrement inférieure à celle rapportée chez les sujets plus jeunes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques sur Zynrelef, la bupivacaïne ou le méloxicam n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme au vu des études conventionnelles de toxicité générale et de toxicité pour la reproduction et le développement.

Aucun effet mutagène du méloxicam n'a été mis en évidence, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*. Aucun risque cancérigène en lien avec le méloxicam n'a été trouvé chez le rat et la souris à des doses bien supérieures à celles utilisées cliniquement. Aucune étude à long terme visant à évaluer le potentiel mutagène et carcinogène de Zynrelef et de la bupivacaïne n'a été conduite chez l'animal.

La bupivacaïne traverse la barrière placentaire. Dans les études de toxicité pour la reproduction, une diminution de la survie de la progéniture des rats et une embryolétalité ont été constatées chez les lapins à des doses de bupivacaïne qui étaient 1,9 ou 2,1 fois supérieures à la dose quotidienne maximale recommandée de Zynrelef chez l'homme (sur la base de la surface corporelle en utilisant l'exposition quotidienne maximale chez une personne de 60 kg). Une étude sur la bupivacaïne chez les singes rhésus a suggéré une altération du comportement postnatal suite à une exposition à la bupivacaïne à la naissance.

Des études sur la reproduction menées chez le rat avec le méloxicam par voie orale ont montré une diminution des ovulations et une inhibition des implantations et des effets embryotoxiques (augmentation des résorptions) à des doses maternotoxiques de 1 mg/kg et plus. Les études de toxicité pour la reproduction chez le rat et le lapin n'ont pas révélé de tératogénicité jusqu'à des doses orales de 4 mg/kg chez le rat et de 80 mg/kg chez le lapin. Ces niveaux sans effet observé dépassaient l'exposition quotidienne maximale au méloxicam dans Zynrelef d'un facteur de 1,4 et 295 (sur la base de la surface corporelle en utilisant l'exposition quotidienne maximale chez une personne de 60 kg). Des effets fœtotoxiques en fin de gestation, communs à tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, ont été décrits.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

DETOSU/triéthylène glycol/copolymères de polyglycolide de triéthylène glycol
Triacétine
Diméthylsulfoxyde
Acide maléique

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec de l'eau, une solution de chlorure de sodium ou d'autres médicaments, car le produit deviendrait très visqueux et difficile à administrer.

Zynrelef ne doit pas entrer en contact avec la solution de povidone iodée.

6.3 Durée de conservation

60 mg/1,8 mg de bupivacaïne/méloxicam: 2 ans
200 mg/6 mg de bupivacaïne/méloxicam: 3 ans
400 mg/12 mg de bupivacaïne/méloxicam: 3 ans
Durée de conservation après première ouverture : utiliser immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.
Ce médicament ne doit être préparé qu'immédiatement avant son utilisation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

60 mg de bupivacaïne/1,8 mg de méloxicam

Un flacon en verre de type I de 10 mL, 1 perforateur de flacon ventilé, une seringue Luer Lock de 3 mL et 1 applicateur Luer Lock.

200 mg de bupivacaïne/6 mg de méloxicam

Un flacon en verre de type I de 10 mL, 1 perforateur de flacon ventilé, une seringue Luer Lock de 12 mL et 1 applicateur Luer Lock.

400 mg de bupivacaïne/12 mg de méloxicam

Un flacon en verre de type I de 20 mL, 1 perforateur de flacon ventilé, deux seringues Luer Lock de 12 mL et 2 applicateurs Luer Lock.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Seule une solution limpide, dépourvue de particules, doit être utilisée.

La solution est à usage unique. Toute solution non utilisée doit être jetée.

L'extérieur du flacon de Zynrelief n'est pas stérile. Une technique aseptique doit être strictement observée pendant la manipulation du médicament pour éviter toute contamination microbienne. En salle d'opération, il est recommandé que le produit soit préparé par une équipe de 2 personnes.

Zynrelief est une solution visqueuse qui ne doit être préparée et administrée qu'avec les composants fournis dans le kit de traitement Zynrelief.

Consulter le mode d'emploi destiné aux professionnels de la santé présenté dans la notice.

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

Heron Therapeutics, B.V.
Herengracht 500
1017 CB Amsterdam
Pays-Bas

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

EU/1/20/1478/001
EU/1/20/1478/002
EU/1/20/1478/003

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

Date de première autorisation : 24 septembre 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**

Ce médicament n'est plus autorisé

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 K32 YD60
Co. Meath
Ireland

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

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.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 mL solution à libération prolongée intralésionnelle
bupivacaïne/méloxicam

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

Chaque mL de solution contient 29,25 mg de bupivacaïne et 0,88 mg de méloxicam.

Chaque flacon délivre une dose de 60 mg/1,8 mg de bupivacaïne/méloxicam.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : DETOSU/triéthylène glycol/copolymères de polyglycolide de triéthylène glycol, triacétine, diméthylsulfoxyde, acide maléique.

Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à libération prolongée intralésionnelle

1 x flacon de 10 mL, 1 perforateur de flacon ventilé, 1 seringue Luer Lock et 1 applicateur Luer Lock.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intralésionnelle.
À usage unique exclusivement.

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 à une température ne dépassant pas 25 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

À préparer immédiatement avant utilisation.

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

Heron Therapeutics, B.V.
Herengracht 500
1017 CB Amsterdam
Pays-Bas

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

EU/1/20/1478/001

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

EMBALLAGE EN CARTON DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 mL solution à libération prolongée intralésionnelle
bupivacaïne/méloxicam

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

Chaque mL de solution contient 29,25 mg de bupivacaïne et 0,88 mg de méloxicam.

Chaque flacon délivre une dose de 60 mg/1,8 mg de bupivacaïne/méloxicam.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à libération prolongée intralésionnelle
1 x flacon de 10 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intralésionnelle.
À usage unique exclusivement.

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 PÉREPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.
À préparer immédiatement avant utilisation.

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

Heron Therapeutics, B.V.

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

EU/1/20/1478/001

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

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

ÉTIQUETTE DU FLACON

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

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 mL solution à libération prolongée intralésionnelle
bupivacaïne/méloxicam
Voie intralésionnelle

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

60 mg/1,8 mg/dose

6. AUTRE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 mL solution à libération prolongée intralésionnelle
bupivacaïne/méloxicam

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

Chaque mL de solution contient 29,25 mg de bupivacaïne et 0,88 mg de méloxicam.

Chaque flacon délivre une dose de 200 mg/6 mg de bupivacaïne/méloxicam.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : DETOSU/triéthylène glycol/copolymères de polyglycolide de triéthylène glycol, triacétine, diméthylsulfoxyde, acide maléique.

Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à libération prolongée intralésionnelle

1 x flacon de 10 mL, 1 perforateur de flacon ventilé, 1 seringue Luer Lock et 1 applicateur Luer Lock.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intralésionnelle.

À usage unique exclusivement.

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 à une température ne dépassant pas 25 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

À préparer immédiatement avant utilisation.

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

Heron Therapeutics, B.V.
Herengracht 500
1017 CB Amsterdam
Pays-Bas

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

EU/1/20/1478/002

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

EMBALLAGE EN CARTON DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 mL solution à libération prolongée intralésionnelle
bupivacaïne/méloxicam

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

Chaque mL de solution contient 29,25 mg de bupivacaïne et 0,88 mg de méloxicam.

Chaque flacon délivre une dose de 200 mg/6 mg de bupivacaïne/méloxicam.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à libération prolongée intralésionnelle
1 x flacon de 10 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intralésionnelle.
À usage unique exclusivement.

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 PÉREPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.
À préparer immédiatement avant utilisation.

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

Heron Therapeutics, B.V.

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

EU/1/20/1478/002

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

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

ÉTIQUETTE DU FLACON

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

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 mL solution à libération prolongée intralésionnelle
bupivacaïne/méloxicam
Voie intralésionnelle

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

200 mg/6 mg/dose

6. AUTRE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 mL solution à libération prolongée intralésionnelle
bupivacaïne/méloxicam

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

Chaque mL de solution contient 29,25 mg de bupivacaïne et 0,88 mg de méloxicam.

Chaque flacon délivre une dose de 400 mg/12 mg de bupivacaïne/méloxicam.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : DETOSU/triéthylène glycol/copolymères de polyglycolide de triéthylène glycol, triacétine, diméthylsulfoxyde, acide maléique.

Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à libération prolongée intralésionnelle

1 x flacon de 20 mL, 1 perforateur de flacon ventilé, 2 seringues Luer Lock et 2 applicateurs Luer Lock.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intralésionnelle.
À usage unique exclusivement.

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 à une température ne dépassant pas 25 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

À préparer immédiatement avant utilisation.

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

Heron Therapeutics, B.V.
Herengracht 500
1017 CB Amsterdam
Pays-Bas

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

EU/1/20/1478/003

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

EMBALLAGE EN CARTON DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 mL solution à libération prolongée intralésionnelle
bupivacaïne/méloxicam

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

Chaque mL de solution contient 29,25 mg de bupivacaïne et 0,88 mg de méloxicam.

Chaque flacon délivre une dose de 400 mg/12 mg de bupivacaïne/méloxicam.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à libération prolongée intralésionnelle
1 x flacon de 20 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intralésionnelle.
À usage unique exclusivement.

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 PÉREPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.
À préparer immédiatement avant utilisation.

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

Heron Therapeutics, B.V.

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

EU/1/20/1478/003

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

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

ÉTIQUETTE DU FLACON

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

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 mL solution à libération prolongée intralésionnelle
bupivacaïne/méloxicam
Voie intralésionnelle

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

400 mg/12 mg/dose

6. AUTRE

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 mL solution à libération prolongée intralésionnelle

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 mL solution à libération prolongée intralésionnelle

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 mL solution à libération prolongée intralésionnelle

bupivacaïne/méloxicam

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir 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, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien 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 que Zynrelef et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Zynrelef
3. Comment Zynrelef vous sera administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Zynrelef
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Zynrelef et dans quels cas est-il utilisé

Zynrelef contient deux substances actives : la bupivacaïne et le méloxicam.

- La bupivacaïne appartient au groupe de médicaments appelés anesthésiques locaux.
- Le méloxicam appartient au groupe de médicaments appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Zynrelef sera appliqué par votre médecin pendant l'opération.

Zynrelef est utilisé chez l'adulte pour réduire la douleur résultant des plaies chirurgicales de petite taille ou de taille moyenne après une opération.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Zynrelef

Zynrelef ne doit jamais vous être administré :

- si vous êtes dans votre **dernier trimestre de grossesse** (à partir de la 30^e semaine). Voir rubrique « Grossesse » ;
- si vous êtes **allergique** à la **bupivacaïne** et/ou au **méloxicam** ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous êtes **allergique** à d'autres anesthésiques locaux de la même classe que la bupivacaïne (tels que la **lidocaïne**, la **mépivacaïne**, la **prilocaine**, la **lévobupivacaïne** et la **ropivacaïne**) ;
- si vous avez déjà **présenté l'un des symptômes suivants après avoir pris de l'acide acétylsalicylique, une substance présente dans de nombreux médicaments utilisés pour soulager la douleur et abaisser la fièvre, ainsi que pour prévenir la coagulation du sang, ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens** :
 - respiration sifflante, oppression dans la poitrine, essoufflement (asthme)
 - obstruction nasale due à des boursoufflures de la muqueuse nasale (polypes nasaux)

- éruptions cutanées/urticaire ou réactions cutanées graves
- gonflement soudain de la peau ou des muqueuses, par exemple autour des yeux, du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge, pouvant rendre la respiration difficile (œdème angioneurotique)
- lors d'une **chirurgie cardiaque pour pontage coronarien** ;
- si vous souffrez d'une **insuffisance cardiaque grave** ;
- si vous avez des **problèmes graves du foie** ;
- si vous souffrez d'une **insuffisance rénale sévère et n'êtes pas sous dialyse**.

Si vous n'êtes pas sûr(e) que l'une des conditions ci-dessus s'applique à votre cas, parlez-en à votre médecin avant que Zynrelef vous soit administré.

Avvertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant que Zynrelef vous soit administré :

- si vous avez des problèmes cardiaques, si vous avez déjà eu un accident vasculaire cérébral ou si vous pensez que vous pourriez être à risque de ces affections, car les médicaments tels que le méloxicam présent dans Zynrelef peuvent être associés à un risque légèrement accru de crise cardiaque (« infarctus du myocarde ») ou d'accident vasculaire cérébral.
- si vous avez déjà eu des saignements de l'estomac ou de l'appareil gastro-intestinal, un ulcère de l'estomac ou une inflammation de l'estomac (gastrite), car les médicaments tels que le méloxicam présent dans Zynrelef peuvent aggraver ces troubles.
- si vous présentez des signes de réaction cutanée, en particulier durant les premières semaines après l'opération. Votre médecin surveillera étroitement les réactions cutanées et Zynrelef ne devra plus jamais vous être administré.
- si votre fonction rénale est altérée ou si vous souffrez d'une maladie rénale.
- si votre fonction hépatique est altérée ou si vous souffrez d'une maladie du foie.
- si vous avez des taux élevés de potassium dans le sang (hyperkaliémie).
- si vous devez subir une intervention chirurgicale pour un hallux valgus (oignon) au pied, car une mauvaise cicatrisation de la plaie a été observée chez des patients ayant subi cette intervention. Votre médecin devra veiller à éviter l'administration d'un volume excessif de Zynrelef.

Des cas de chondrolyse (destruction du cartilage) ont été rapportés chez des patients recevant en continu une perfusion intra-articulaire d'anesthésiques locaux (l'un des composants de ce médicament) après une opération. Votre médecin a dû être informé que Zynrelef n'est pas destiné à être administré par voie intra-articulaire.

Si vous n'êtes pas sûr(e) que l'une des conditions ci-dessus s'applique à votre cas, parlez-en à votre médecin ou pharmacien avant que Zynrelef vous soit administré.

Enfants et adolescents

Zynrelef n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Zynrelef

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Zynrelef peut interférer avec le fonctionnement de certains autres médicaments.

En particulier, **informez votre médecin** ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris l'un ou l'autre des médicaments suivants :

- les médicaments utilisés pour traiter un rythme cardiaque irrégulier (arythmie), tels que la lidocaïne et la mexilétine.

Votre médecin doit avoir connaissance de ces médicaments pour pouvoir déterminer la dose de

Zynrelef qui vous convient le mieux.

De même, **informez votre médecin** si vous prenez l'un ou l'autre des médicaments suivants :

- médicaments pour traiter les maladies cardiaques et rénales (tels que les inhibiteurs de l'ECA, les anti-récepteurs de l'angiotensine ou les bêtabloquants) ;
- tout médicament diurétique. Votre médecin pourra être amené à surveiller votre fonction rénale si vous prenez des diurétiques ;
- lithium, utilisé pour traiter les troubles de l'humeur.

Si vous avez un doute concernant l'un de ces médicaments, parlez-en à votre médecin.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, **informez-en immédiatement votre médecin**. Le méloxicam, l'une des substances actives de Zynrelef, peut rendre la conception d'un enfant plus difficile. Si vous avez des difficultés de conception ou êtes en cours d'investigation en raison d'une infertilité, votre médecin décidera si vous devez recevoir ou non Zynrelef.

Zynrelef ne doit pas être administré si vous êtes dans les 3 derniers mois de grossesse car cela pourrait nuire à votre enfant à naître ou provoquer des problèmes à l'accouchement. Cela peut provoquer des problèmes rénaux et cardiaques chez votre enfant à naître. Cela pourrait affecter la tendance aux saignements chez vous et votre bébé, et provoquer un retard du travail ou un allongement de la durée du travail. Zynrelef ne doit pas être administré pendant les 6 premiers mois de grossesse, à moins que cela ne soit absolument nécessaire et conseillé par votre médecin. Si vous avez besoin d'un traitement pendant cette période ou pendant que vous essayez de débiter une grossesse, la dose la plus faible doit être administrée. En cas d'administration après 20 semaines de grossesse, Zynrelef peut provoquer des problèmes rénaux chez votre enfant à naître pouvant donner lieu à de faibles niveaux de liquide amniotique qui entoure le bébé (oligoamnios) ou à un rétrécissement d'un vaisseau sanguin (le canal artériel) dans le cœur de votre bébé. Si vous avez besoin d'un traitement, votre médecin pourrait recommander une surveillance supplémentaire. L'utilisation de Zynrelef n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Zynrelef peut avoir un effet très léger sur votre fonction mentale et votre coordination et peut affecter temporairement votre mobilité et votre vigilance. Après avoir reçu Zynrelef, vous ne devez pas conduire ou utiliser des outils ou des machines avant que ces effets ne s'estompent.

3. Comment Zynrelef vous sera administré

Zynrelef sera appliqué par votre médecin pendant l'opération.

Votre médecin déterminera la dose la mieux adaptée à votre situation en fonction du type de chirurgie que vous allez subir.

Votre médecin peut décider de diminuer la dose si vous êtes âgé(e).

Votre médecin s'assurera que vous bénéficiez à tout moment d'un soulagement adéquat de la douleur.

Si vous avez reçu trop de Zynrelef

Les effets secondaires graves d'une trop grande quantité de Zynrelef nécessitent un traitement spécial et le médecin qui vous traite est formé pour faire face à ces situations.

Consultez un médecin dès que possible si vous présentez l'un de ces signes précoces de surdosage de Zynrelef :

- sensations de vertige et étourdissements ;
- engourdissement des lèvres et autour de la bouche ;

- engourdissement de la langue ;
- problèmes d'audition ;
- problèmes de vision.

Les effets secondaires les plus graves d'une trop grande quantité de Zynrelef comprennent des difficultés à parler, des contractions musculaires, des trémulations, des tremblements, des crises d'épilepsie (convulsions) et des pertes de conscience. Si vous présentez l'un de ces effets, **consultez immédiatement un médecin.**

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.

Effets secondaires importants à surveiller :

Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques chez les patients traités par Zynrelef ont été :

Très fréquents (pouvant concerner plus de 1 patient sur 10) :

- vertiges

Fréquents (pouvant concerner jusqu'à 1 patient sur 10) :

- rythme cardiaque anormalement lent ;
- pression artérielle basse ;
- odeur corporelle désagréable ;
- infection de la peau (cellulite) ;
- cicatrisation anormale, y compris réouverture de la plaie, à l'endroit de l'opération d'un hallux valgus ;
- gonflement, rougeur, chaleur ou infection à l'endroit de l'opération ;
- gonflement du bas des jambes ou des mains ;
- altération du goût.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. 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 Zynrelef

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 la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Zynrelef est normalement conservé par votre médecin ou l'hôpital qui est responsable de la qualité du médicament lorsqu'il a été ouvert s'il n'est pas utilisé immédiatement. Le médicament doit être inspecté visuellement avant utilisation. La solution ne doit être utilisée que si elle est limpide, pratiquement sans particules et si le contenant n'est pas endommagé. Votre médecin jettera le médicament de manière appropriée.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Zynrelef

- Les substances actives sont la bupivacaïne et le méloxicam. Chaque mL de solution contient 29,25 mg de bupivacaïne et 0,88 mg de méloxicam.
- Zynrelef solution à libération prolongée est disponible dans les doses suivantes :
 - 60 mg/1,8 mg de bupivacaïne/méloxicam.
 - 200 mg/6 mg de bupivacaïne/méloxicam.
 - 400 mg/12 mg de bupivacaïne/méloxicam.
- Les autres composants sont les suivants : DETOSU/triéthylène glycol/copolymères de polyglycolide de triéthylène glycol, triacétine, diméthylsulfoxyde, acide maléique.

Comment se présente Zynrelef et contenu de l'emballage extérieur

Zynrelef est une solution à libération prolongée intralésionnelle administrée par voie intralésionnelle (application sur site opératoire). Il s'agit d'une solution limpide, jaune pâle à jaune.

Chaque boîte de Zynrelef contient 1 flacon en verre de 10 mL ou 20 mL à usage unique, contenu dans un carton individuel et des composants stériles emballés individuellement pour la préparation et l'administration :

- 60 mg de bupivacaïne et 1,8 mg de méloxicam : un flacon de 10 mL, 1 perforateur de flacon ventilé, une seringue Luer Lock de 3 mL et 1 applicateur Luer Lock.
- 200 mg de bupivacaïne et 6 mg de méloxicam : un flacon de 10 mL, 1 perforateur de flacon ventilé, une seringue Luer Lock de 12 mL et 1 applicateur Luer Lock.
- 400 mg de bupivacaïne et 12 mg de méloxicam : un flacon de 20 mL, 1 perforateur de flacon ventilé, deux seringues Luer Lock de 12 mL et 2 applicateurs Luer Lock.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Heron Therapeutics, B.V.
Herengracht 500
1017 CB Amsterdam
Pays-Bas

Fabricant

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

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 du médicament : <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

INSTRUCTIONS D'UTILISATION POUR ZYNRELEF

1. Zynrelef e doit être administré en dose unique exclusivement.

2. Zynrelef est fourni sous forme de kit de traitement comprenant un flacon en verre unidose et les composants stériles suivants : seringue(s) Luer Lock, perforateur de flacon ventilé et applicateur(s) Luer Lock.
3. Zynrelef est une solution visqueuse qui ne doit être préparée et administrée qu'avec les composants fournis dans la kit de traitement Zynrelef.
4. Le contenu du flacon de Zynrelef est stérile. L'extérieur du flacon n'est pas stérile. Une technique aseptique doit être strictement observée pendant la manipulation du médicament pour éviter toute contamination microbienne.

Préparation

Les 3 kit de traitement suivantes sont disponibles pour Zynrelef :

Présentation du produit	Taille de la seringue	Nombre de seringues	Volume à prélever par seringue ^a	Volume administré
Solution de 60 mg/1,8 mg de bupivacaïne/méloxicam dans un flacon de 10 mL	3 mL	1	2,3 mL	2,0 mL
Solution de 200 mg/6 mg de bupivacaïne/méloxicam dans un flacon de 10 mL	12 mL	1	7 mL	6,7 mL
Solution de 400 mg/12 mg de bupivacaïne/méloxicam dans un flacon de 20 mL	12 mL	2	7 mL (14 mL au total)	13,5 mL

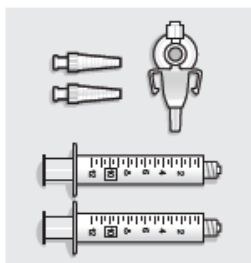
^a Volume à prélever incluant le volume retenu dans l'applicateur Luer Lock.

Instructions pour la préparation et l'administration

En salle d'opération, il est préférable que le produit soit préparé par une équipe composée de 2 personnes :

Une pour les manipulations stériles (en bleu) et une pour les manipulations **non stériles** (en vert)

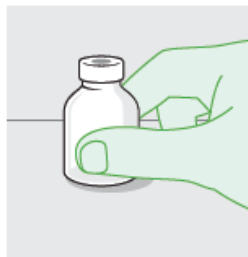
1. Préparation des composants



STÉRILE

Ouvrir tous les composants sur un champ stérile.
Remarque : préparer toutes les seringue(s) fournie(s) dans le kit.
Ne remplacer **aucun** des composants.

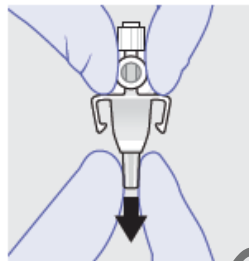
2. Préparation du flacon



NON STÉRILE

A) Enlever le bouchon du flacon et le placer sur une surface stable non stérile.
B) Nettoyer le septum avec une lingette imbibée d'alcool.
C) Maintenir le flacon en place pour que la personne en zone stérile puisse insérer le perforateur en toute sécurité.
Ne pas retirer le bouchon ou essayer de verser le contenu du flacon.

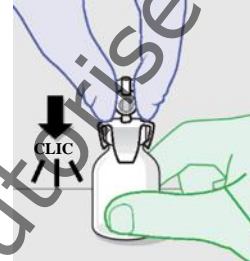
3. Retrait du dispositif de protection



STÉRILE

A) Retirer le dispositif de protection bleu du perforateur.
B) Retirer le bouchon Luer.

4. Fixation du perforateur de flacon ventilé



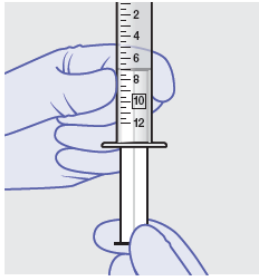
STÉRILE

Pousser le perforateur à travers le septum du flacon jusqu'à ce qu'il s'enclenche de manière audible.
Tenir le perforateur par le col de l'adaptateur pour maintenir la stérilité du perforateur et de la personne stérile.

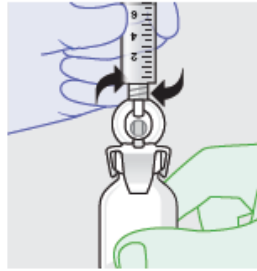
NON STÉRILE

Maintenir le flacon en place pendant que la personne stérile fixe le perforateur.
Remarque : il est recommandé de le faire sur une surface stable et plane.

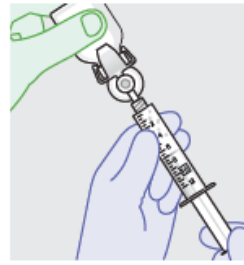
5. Préparation de la seringue



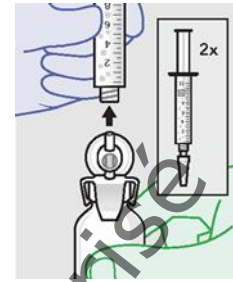
6. Préparation du prélèvement



7. Prélèvement du produit



8. Fixation de l'applicateur Luer Lock



STÉRILE

Aspirer dans la seringue une quantité d'air identique à la dose de produit qui doit être prélevée. L'air contenu dans la seringue sera poussé dans le flacon à l'étape 7 après avoir renversé le flacon de façon à ce que le produit remplisse le col du flacon.

STÉRILE

Fixer la seringue remplie d'air au perforateur de flacon ventilé. *Remarque : éviter tout mouvement d'allée et venue avec la tige du piston tout au long du processus de prélèvement.*

NON STÉRILE

Maintenir le flacon en place pendant la fixation de la seringue.

STÉRILE

- A) Retourner le flacon en utilisant la seringue.
- B) Laisser le produit remplir le col du flacon.
- C) Pousser l'air dans le flacon et attendre que les bulles d'air montent.
- D) Prélever le produit dans la seringue. La présence de petites bulles d'air dans la seringue est normale.

Remarque : le produit est très épais. Plusieurs minutes peuvent être nécessaires pour le prélever.

NON STÉRILE

Vous pouvez aider la personne stérile à retourner le flacon si nécessaire en tenant le flacon non stérile.

STÉRILE

- A) Remettre le flacon à l'endroit sur la surface non stérile.
- B) Retirer la seringue du flacon et fixer l'applicateur Luer Lock.
- C) Mettre la seringue sur une surface stérile.
- D) (si nécessaire) Répéter les étapes 5 à 8 avec une deuxième seringue.

NON STÉRILE

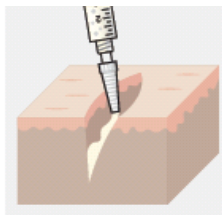
Maintenir le flacon en place pour fixer une deuxième seringue si nécessaire.

Ce médicament ne doit être préparé qu'immédiatement avant son utilisation. Ce médicament ne peut pas être préparé à l'avance et stocké en attendant son utilisation.

Instructions d'administration - Il est important de lire attentivement les présentes informations avant d'utiliser le médicament pour la première fois. Zynrelef doit être administré uniquement avec la seringue et l'applicateur Luer Lock fournis dans la kit de traitement.

1. Zynrelef doit être appliqué sans aiguille dans le site chirurgical après irrigation et aspiration finales et avant la suture. N'appliquer Zynrelef qu'après l'irrigation et l'aspiration finales de chaque couche avant la suture, si plusieurs couches de tissus sont impliquées.
2. À l'aide de l'applicateur Luer Lock fixé à la seringue, appliquez Zynrelef sur les tissus dans le site opératoire susceptible de générer de la douleur.
3. Utiliser une quantité suffisante de solution pour recouvrir les tissus. Pour les petits espaces, s'assurer qu'il n'y a pas de quantité excessive de solution qui pourrait se répandre du site lors

de la fermeture. Essayez l'excès de Zynrelef sur la peau avant ou pendant la fermeture de la plaie.



4. Appliquer Zynrelef uniquement sur les couches de tissu situées sous l'incision cutanée et non directement sur la peau.
5. La quantité de Zynrelef nécessaire dépend de la zone chirurgicale du tissu à traiter. Le volume maximal de la dose totale est approximativement de 14 mL. Zynrelef se répand facilement et couvre une grande surface.
6. Zynrelef n'abîme pas les sutures. Lorsque vous faites des nœuds avec des sutures monofilaments, les nœuds peuvent se desserrer ou se dénouer au contact avec Zynrelef en raison de la viscosité de Zynrelef. Réduisez l'administration de Zynrelef à proximité de la ligne d'incision et essayez l'excès de Zynrelef sur la peau avant de réaliser la suture. Avec les sutures monofilaments, il est recommandé de faire au moins trois nœuds terminés par un double-nœud (par ex. un nœud de chirurgien). Pensez aux sutures tressées ou crantées, en particulier pour la fermeture des couches profondes.

Élimination

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

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION
DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant la bupivacaïne/le méloxicam, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Au vu des données disponibles concernant l'utilisation de la bupivacaïne/du méloxicam pendant la allaitement, basées sur les résultats de l'étude HTX-011-220 (montrant que la bupivacaïne/le méloxicam sont excrétés dans le lait maternel pendant 6 à 8 jours), et des informations sur l'utilisation pendant la grossesse, basées sur l'avis du PRAC pour les médicaments contenant des AINS (EMA/CMDh/642745/2022), le PRAC considère que les informations sur le produit doivent être renforcées en conséquence. Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la bupivacaïne/au méloxicam, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de la bupivacaïne/du méloxicam demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.

Ce médicament n'est plus autorisé