

Medicamento con autorización anulada

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml solución de liberación prolongada para heridas

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml solución de liberación prolongada para heridas

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml solución de liberación prolongada para heridas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 29,25 mg de bupivacaína y 0,88 mg de meloxicam.

Zynrelef solución de liberación prolongada está disponible en las dosis siguientes:

- 60 mg/1,8 mg de bupivacaína/meloxicam.
- 200 mg/6 mg de bupivacaína/meloxicam.
- 400 mg/12 mg de bupivacaína/meloxicam.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución de liberación prolongada para heridas.

Líquido transparente, viscoso, entre amarillo pálido y amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zynrelef está indicado para el tratamiento del dolor posoperatorio somático en heridas quirúrgicas de pequeño a mediano tamaño en adultos (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Zynrelef debe administrarse en un entorno donde se disponga de personal formado y de los equipos para tratar inmediatamente a pacientes con signos de toxicidad neurológica o cardíaca.

Posología

La dosis recomendada depende del tamaño del lecho quirúrgico y del volumen necesario para cubrir los tejidos afectados en el interior del lecho quirúrgico que pudieran generar dolor. Es preciso asegurarse de que no haya un exceso que pueda salirse del lecho por presión durante el cierre, especialmente en los espacios quirúrgicos pequeños (ver sección 4.4).

El volumen a extraer tiene en cuenta el volumen muerto del aplicador con conexión Luer. Algunos ejemplos del volumen a extraer y de las dosis disponibles para la administración son los siguientes:

- Bunionectomía – hasta 2,3 ml (60 mg/1,8 mg)
- Herniorrafia inguinal abierta – hasta 10,5 ml (300 mg/9 mg)

La dosis total máxima de Zynrelef a aplicar no debe superar los 400 mg/12 mg (unos 14 ml).

Uso con otros anestésicos

Si Zynrelef se usa con otros anestésicos locales, debe considerarse la exposición total a los anestésicos locales durante 72 horas. En total, la dosis máxima administrada de bupivacaína no debe superar los 400 mg/día.

Poblaciones especiales

Pacientes ancianos (≥ 65 años de edad)

A los pacientes ancianos se les deben administrar dosis reducidas acordes con su edad y estado físico. Cuando se seleccione la dosis debe tenerse en cuenta que los pacientes ancianos pueden tener la función renal disminuida.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Zynrelef en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (ver sección 5.2). El uso de Zynrelef está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave no dializados (ver la sección 4.3) y el uso en pacientes con insuficiencia renal grave dializados no está recomendado (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Zynrelef en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Se les debe monitorizar por si presentan signos de empeoramiento de la función hepática (ver las secciones 4.4 y 5.2). El uso de Zynrelef está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Zynrelef en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía intralesional.

Zynrelef está previsto para la aplicación en el lecho quirúrgico.

Zynrelef está previsto para la administración de una dosis única.

Zynrelef solo se debe preparar y administrar con los componentes estériles suministrados en el envase para el procedimiento (punzón del vial ventilado, jeringa, aplicador con conexión Luer). En el prospecto encontrará las instrucciones completas para el uso por los profesionales sanitarios.

Zynrelef se debe aplicar en el lecho quirúrgico después de la irrigación y la aspiración finales, y antes de suturar la herida. Si hay varias capas de tejido afectadas, la solución debe aplicarse después de la irrigación y aspiración finales de cada capa antes de su cierre.

Zynrelef no se inyecta sino que se aplica sin aguja en las capas de tejido por debajo de la incisión de la piel. No aplicar la solución en la piel. Aplicar una cantidad suficiente de la solución para recubrir los tejidos. Limpie el exceso de Zynrelef de la piel antes o durante el cierre de la herida.

Si se atan nudos con suturas monofilamento, al contacto con Zynrelef los nudos se pueden aflojar o deshacer debido a la viscosidad de Zynrelef. Minimice la administración de Zynrelef cerca de la línea de incisión y limpie el exceso de Zynrelef de la piel antes de suturar. Se recomiendan tres (3) o más nudos que terminen en un nudo de varias vueltas (p. ej., un nudo de cirujano) con suturas monofilamento. Considere las suturas trenzadas o barbadas, especialmente para cerrar las capas más profundas.

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

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier anestésico local tipo amida o a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). No se debe administrar meloxicam a pacientes que hayan desarrollado signos de asma, pólipos nasales, angioedema o urticaria después de la administración de ácido acetilsalicílico o de otros AINE.
- Tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).
- Cirugía de derivación coronaria con injerto (CDCI) (ver sección 4.4).
- Insuficiencia cardíaca grave (ver sección 4.4).
- Disfunción hepática severa (ver sección 4.4).
- Insuficiencia renal grave no dializada (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Aún no se han establecido la eficacia ni la seguridad en cirugías mayores, como las cirugías abdominal, vascular y torácica (ver sección 5.1). Se recomienda no usar este medicamento en cirugías mayores.

Toxicidad sistémica por anestésicos locales (TSAL)

La administración de bupivacaína está asociada con el riesgo de sufrir reacciones adversas graves potencialmente mortales, por eso, los medicamentos que contengan bupivacaína deben administrarse en un lugar donde haya personal formado y equipos para tratar inmediatamente a los pacientes con signos de toxicidad neurológica o cardíaca.

La bupivacaína puede provocar efectos de toxicidad aguda en el sistema nervioso central y en el cardiovascular si se utiliza en procedimientos de anestesia local que den lugar a una alta concentración de la sustancia activa en la sangre. Esto sucede especialmente después de la administración intravascular accidental o la inyección en zonas muy vascularizadas. En relación con concentraciones sistémicas altas de bupivacaína se han notificado arritmia ventricular, fibrilación ventricular, colapso cardiovascular súbito y muerte. El médico responsable debe tomar las precauciones necesarias para evitar una toxicidad sistémica por anestésicos locales (ver sección 4.2).

Los pacientes que necesitan una atención especial para reducir el riesgo de reacciones adversas peligrosas son:

- Los ancianos y los pacientes con un deficiente estado de salud general, a los que se les deberá administrar dosis reducidas de acuerdo con su estado físico.
- Pacientes con bloqueo auriculoventricular parcial o completo, ya que los anestésicos locales pueden disminuir la conducción miocárdica.
- Pacientes con enfermedad hepática avanzada o disfunción renal grave.

Los efectos tóxicos de los anestésicos locales son aditivos, por eso deben usarse con precaución. Además, deben monitorizarse los efectos neurológicos y cardiovasculares relacionados con la TSAL.

Sistema cardiovascular

Los datos de ensayos clínicos y epidemiológicos sugieren que el uso de algunos AINE (en particular a dosis altas y en tratamientos prolongados) puede estar asociado a un pequeño aumento del riesgo de sufrir episodios trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). No se dispone de suficientes datos para excluir este riesgo para Zynrelef. Se debe evitar el uso de Zynrelef en pacientes con infarto de miocardio reciente, excepto cuando los beneficios esperados superen el riesgo de sufrir episodios trombóticos cardiovasculares recurrentes.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica confirmada, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular solo deberán ser tratados con Zynrelef después de una cuidadosa consideración.

Sistema gastrointestinal

Con todos los AINE se han notificado hemorragia, úlcera o perforación gastrointestinal (GI) en cualquier momento del tratamiento, que pueden tener un desenlace fatal, con o sin síntomas de advertencia o con antecedentes de episodios GI graves. Zynrelef contiene meloxicam, un AINE, por lo que los profesionales sanitarios deben estar alerta por si se produjeran signos o síntomas de úlcera o hemorragia GI. Si se sospecha una reacción adversa GI, se deberá iniciar inmediatamente la evaluación y el tratamiento.

En los pacientes con antecedentes de úlcera y en los pacientes ancianos, el riesgo de hemorragia GI, úlcera o perforación es mayor a mayores dosis de AINE. Se deberá considerar una politerapia con medicamentos protectores (p. ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) en estos pacientes, y en aquellos que necesiten dosis bajas de ácido acetilsalicílico o de otros principios activos que pudieran aumentar el riesgo GI (ver más abajo y la sección 4.5).

Se debe indicar a los pacientes con antecedentes de toxicidad GI, especialmente si son ancianos, que deben notificar cualquier síntoma abdominal anómalo (especialmente en caso de hemorragia GI).

Se recomienda precaución en pacientes tratados de manera concomitante con medicamentos que pueden aumentar el riesgo de úlcera o de sangrado, como la heparina, anticoagulantes como la warfarina, u otros AINE, incluido el ácido acetilsalicílico administrado en dosis antiinflamatorias (≥ 1 g, como toma única, o ≥ 3 g, como cantidad diaria total) (ver sección 4.5).

Reacciones cutáneas graves

Con el uso de meloxicam se han notificado reacciones cutáneas potencialmente mortales (síndrome de Stevens-Johnson [SSJ] y necrólisis epidérmica tóxica [NET]). Se debe explicar a los pacientes los signos y los síntomas, y monitorizarlos de cerca para detectar reacciones cutáneas. El mayor riesgo de aparición de SSJ y NET es durante las primeras semanas del tratamiento. Si el paciente ha desarrollado SSJ o NET durante el uso de meloxicam, nunca se le deberá administrar Zynrelef.

Monitorización de la función hepática y renal

Con meloxicam se han notificado aumentos ocasionales en las concentraciones séricas de las transaminasas, incrementos en la bilirrubina sérica o en otros parámetros de la función hepática, así como aumentos en la creatinina sérica y en el nitrógeno ureico sanguíneo además de otras alteraciones analíticas. La mayoría de estos casos implicaban anomalías transitorias y de carácter leve. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos de empeoramiento de la función hepática o renal.

Toxicidad renal e insuficiencia renal

Se ha observado toxicidad renal en aquellos pacientes cuyas prostaglandinas renales tienen una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede provocar una reducción dosis dependiente en la formación de prostaglandinas y, secundariamente, en el flujo sanguíneo renal, lo que puede precipitar una descompensación renal manifiesta. Los pacientes con mayor riesgo de sufrir esta reacción son los que tienen insuficiencia renal, síndrome nefrótico, nefropatía lúpica, deshidratación, hipovolemia, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática grave, los que se encuentran en tratamiento con diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) o antagonistas de la angiotensina II, y los pacientes ancianos.

Después de la administración de Zynrelef se debe vigilar la función renal en pacientes con insuficiencia renal o hepática, insuficiencia cardíaca, deshidratación o hipovolemia.

Los efectos renales de meloxicam pueden acelerar la progresión de la disfunción renal en pacientes con una nefropatía preexistente.

No se dispone de información de estudios clínicos controlados sobre el uso de meloxicam en pacientes con nefropatía avanzada. Dado que algunos metabolitos de meloxicam son excretados por el riñón, el uso de Zynrelef no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave dializados excepto cuando los beneficios esperados superan al riesgo de un empeoramiento de la función renal. Zynrelef está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave no dializados (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática

Dado que la bupivacaína es metabolizada por el hígado, se deberá tener cuidado en la administración de dosis altas a pacientes con hepatopatía. Los pacientes con una hepatopatía grave tienen mayor riesgo de desarrollar concentraciones plasmáticas tóxicas por su incapacidad de metabolizar de manera normal los anestésicos locales. El uso de Zynrelef está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Hiperpotasemia

Se ha notificado un aumento de la concentración sérica de potasio, incluida la hiperpotasemia, en la administración de meloxicam a pacientes diabéticos o que están recibiendo un tratamiento concomitante que incrementa las concentraciones de potasio. Zynrelef solo debe usarse en pacientes con hiperpotasemia si los beneficios son mayores que los riesgos.

Condrólisis

Ha habido informes postcomercialización de condrólisis en pacientes tratados con perfusión continua intraarticular postoperatoria de anestésicos locales. La mayoría de los casos de condrólisis notificados afectaban a la articulación de hombro. No ha sido posible determinar la causalidad debido al gran número de factores contribuyentes y a la inconsistencia en la literatura científica respecto al mecanismo de acción. La perfusión intraarticular continua de Zynrelef se debe evitar.

Alteración en la cicatrización de las heridas

Se ha observado alteración en la cicatrización de las heridas en pacientes después de una bunionectomía (ver sección 4.8). Evitar administrar un volumen excesivo en sitios quirúrgicos pequeños y reducidos (ver sección 4.2).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Bupivacaína

La bupivacaína se debe usar con cuidado en pacientes que reciben otros anestésicos locales o principios activos relacionados estructuralmente con los anestésicos locales tipo amida, p. ej., determinados antiarrítmicos como lidocaína y mexiletina, porque los efectos tóxicos sistémicos son aditivos (ver sección 4.4).

Meloxicam

Inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II

Los AINE pueden reducir el efecto antihipertensor de los inhibidores de la ECA, los antagonistas de la angiotensina II o los betabloqueantes (incluido el propranolol).

En los pacientes ancianos, hipovolémicos (incluidos aquellos en terapia con diuréticos) o con insuficiencia renal, la coadministración de un AINE con inhibidores de la ECA o antagonistas de la

angiotensina II puede deteriorar la función renal, incluida una insuficiencia renal aguda, que por lo general suele ser reversible.

Se debe vigilar a los pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II o betabloqueantes después del tratamiento con Zynrelef para asegurarse de que se logra la tensión arterial deseada. Se debe monitorizar a los pacientes ancianos, hipovolémicos o con insuficiencia renal para detectar signos de un empeoramiento de la función renal (ver sección 4.4).

Diuréticos

Se debe controlar a los pacientes en tratamiento con diuréticos después del tratamiento con Zynrelef para detectar signos de un empeoramiento de la función renal, y para asegurar la eficacia diurética, incluidos los efectos antihipertensores.

Litio

Se ha notificado que los AINE aumentan las concentraciones sanguíneas de litio (por una menor eliminación renal del litio), que pueden alcanzar unos niveles tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de litio con los AINE. Si fuera necesario usar Zynrelef con litio, se deberá monitorizar a los pacientes para detectar signos de toxicidad por litio después del tratamiento con Zynrelef.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos en humanos sobre el uso de Zynrelef en mujeres embarazadas.

Bupivacaína

Los datos relativos al uso de bupivacaína en mujeres embarazadas son limitados. Estudios en animales han demostrado una menor supervivencia de las crías y efectos embriotóxicos (ver sección 5.3).

Meloxicam

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente al embarazo y/o al desarrollo embrionario fetal. Los datos de estudios epidemiológicos sugieren un mayor riesgo de aborto espontáneo o de malformación cardíaca y de gastrosquisis después del uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante los primeros meses del embarazo. El riesgo absoluto de malformación cardiovascular aumentó de menos del 1 % a aproximadamente el 1,5 %. Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración de la terapia. En animales, la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas ha demostrado provocar un incremento de las pérdidas pre y postimplantación y de la letalidad embrionaria fetal. Además, se ha notificado un mayor número de incidencia de diferentes malformaciones, incluyendo cardiovasculares, en animales tratados a los que se les administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el período organogénico.

A partir de la vigésima semana de embarazo, el meloxicam de Zynrelef puede causar oligohidramnios resultante de disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del tratamiento y normalmente es reversible. Además, se han notificado casos de constricción del conducto arterial tras el tratamiento con meloxicam en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron tras el cese del tratamiento. Por tanto, durante el primer y el segundo trimestre del embarazo no debe administrarse Zynrelef a menos que sea claramente necesario. Si Zynrelef se usa en mujeres que desean quedarse embarazadas o durante el primer o el segundo trimestre del embarazo, la dosis debe ser lo más baja posible. Deberá considerarse una monitorización prenatal para detectar oligohidramnios y constricción del conducto arterial durante varios días tras la exposición a Zynrelef a partir de la vigésima semana gestacional.

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a lo siguiente:

- Toxicidad cardiopulmonar (con constricción/cierre prematuro del conducto arterial e hipertensión pulmonar).
- Disfunción renal (ver arriba).

A la madre y al neonato, al final del embarazo, a:

- Posible aumento del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que puede producirse incluso a dosis muy bajas.
- Inhibición de las contracciones uterinas, retrasando o prolongado el parto.

En consecuencia, dado que uno de los componentes es meloxicam, Zynrelef está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia

La bupivacaína y el meloxicam se excretan en la leche materna en pequeñas cantidades. Según un estudio clínico, la dosis media estimada total de bupivacaína y meloxicam que recibe un lactante a través de la leche materna sería aproximadamente del 0,3 % y del 1,0 % de la dosis materna ajustada por el peso, respectivamente.

Sin embargo, dado que se desconocen los efectos de la exposición a Zynrelef en neonatos/lactantes, se debe decidir si es necesario comenzar o interrumpir la lactancia tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de Zynrelef para la madre.

Fertilidad

No se han hecho estudios que evalúen los efectos de Zynrelef sobre la fertilidad masculina y femenina.

El uso de meloxicam puede afectar a la fertilidad en las mujeres que desean quedarse embarazadas. Zynrelef solo debe usarse en mujeres con dificultades para quedarse embarazadas o que se estén sometiendo a un estudio de infertilidad si los beneficios son mayores que los riesgos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de la bupivacaína sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Zynrelef tiene un efecto muy leve sobre la función mental y la coordinación, incluso cuando no hay una toxicidad evidente del sistema nervioso central (SNC), y puede afectar de manera transitoria a la locomoción y la atención.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de toxicidad

La reacción adversa más frecuente fue el mareo (15,1 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas siguientes se basan en la experiencia de los ensayos clínicos y se presentan en la tabla 1 a continuación según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas siguen un orden de gravedad decreciente. La frecuencia de las reacciones adversas se expresa según las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas para Zynrelef

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Disgeusia
Trastornos cardiacos		Bradicardia
Trastornos vasculares		Hipotensión

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Olor de piel anormal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Celulitis Deficiencias en la cicatrización* Reacción local Tumefacción local Eritema local Tumefacción periférica

* Se han observado deficiencias en la cicatrización de las heridas, incluida la dehiscencia de la herida, en pacientes después de una bunionectomía (un modelo de cirugía donde el espacio disponible para instilar el producto es pequeño y reducido).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

Bupivacaína

Las inyecciones intravasculares accidentales de bupivacaína pueden causar reacciones tóxicas sistémicas inmediatas (en segundos o unos minutos). En caso de sobredosis, la toxicidad sistémica aparece más tarde (15-60 minutos después de la inyección), porque el incremento en la concentración sanguínea del anestésico local es más lento.

Toxicidad sistémica aguda

Las reacciones de toxicidad sistémica afectan principalmente al SNC y al sistema cardiovascular.

Toxicidad del sistema nervioso central

La toxicidad del SNC es una respuesta gradual, con síntomas y signos de gravedad creciente. Los primeros síntomas suelen ser parestesia peribucal, entumecimiento de la lengua, sensación de mareo, hiperacusia, acúfenos y trastornos visuales. La disartria, los espasmos musculares o los temblores son más graves y preceden a la aparición de convulsiones generalizadas. Estos signos no deben confundirse con un comportamiento neurótico. A continuación puede aparecer inconsciencia y convulsiones de gran mal, que pueden durar desde unos segundos hasta varios minutos. Después de las convulsiones se produce rápidamente hipoxia e hipercapnia por el incremento de la actividad muscular, junto con la interferencia con la respiración y la posible pérdida de vías respiratorias funcionales. En los casos graves se puede producir apnea. La acidosis, la hiperpotasemia y la hipoxia aumentan y amplían los efectos tóxicos de los anestésicos locales.

La recuperación se debe a la redistribución del anestésico local por el sistema nervioso central y al metabolismo y la eliminación posteriores. La recuperación es rápida a no ser que se hayan inyectado grandes cantidades de bupivacaína.

Toxicidad del sistema cardiovascular

Se ha observado toxicidad del sistema cardiovascular en casos graves, precedida habitualmente por signos de toxicidad en el sistema nervioso central. En pacientes muy sedados o que han recibido un anestésico general es posible que no aparezcan síntomas prodrómicos del SNC. Como resultado de concentraciones sistémicas elevadas de anestésicos locales puede darse hipotensión, bradicardia, arritmia e incluso paro cardíaco; en casos raros, este último se ha producido sin efectos prodrómicos del SNC.

Tratamiento de la toxicidad aguda

Si aparecen signos de toxicidad sistémica aguda se debe interrumpir inmediatamente la administración de Zynrelef.

Al primer signo de toxicidad se debe administrar oxígeno.

El primer paso en el manejo de las convulsiones, tanto en ventilación como en apnea, es mantener las vías respiratorias permeables y proporcionar ventilación asistida o controlada con oxígeno y un sistema de administración capaz de permitir una presión positiva inmediata en las vías respiratorias mediante una mascarilla. Inmediatamente después de instaurar estas medidas para la ventilación se debe evaluar si la circulación es suficiente, teniendo en cuenta que los medicamentos usados para tratar las convulsiones en ocasiones disminuyen la circulación cuando se administran por vía intravenosa. Si las convulsiones persisten a pesar de un apoyo respiratorio adecuado, y si el estado de la circulación lo permite, se puede administrar por vía intravenosa y en pequeños incrementos un barbitúrico de actuación ultracorta (como tiopental o tiamilal) o una benzodiacepina (como diazepam). El médico debe estar familiarizado con estos anticonvulsivantes antes de usar un anestésico. El tratamiento de apoyo de la depresión circulatoria puede requerir la administración intravenosa de líquidos y, cuando sea apropiado, el vasopresor que dicte la situación clínica (como la efedrina para aumentar la fuerza contráctil miocárdica).

Si las convulsiones y la depresión cardiovascular no se tratan inmediatamente puede darse hipoxia, acidosis, bradicardia, arritmias y paro cardíaco. En caso de que se produzca paro cardíaco se deberán instaurar las medidas de reanimación cardiopulmonar habituales.

Si después de la administración inicial de oxígeno a través de la mascarilla, resulta difícil mantener las vías respiratorias permeables, o si está indicado un apoyo prolongado de la ventilación (asistida o controlada), puede hacerse una intubación endotraqueal con medicamentos y técnicas con las que el médico esté familiarizado.

Meloxicam

La experiencia con la sobredosis de meloxicam es limitada.

Los síntomas posteriores a una sobredosis aguda de AINE suelen limitarse a letargo, somnolencia, náuseas, vómitos y dolor epigástrico, y por lo general son reversibles con un tratamiento de apoyo. Puede producirse hemorragia digestiva. Después de una sobredosis pueden producirse reacciones anafilactoides.

Después de una sobredosis de Zynrelef se debe manejar a los pacientes con un tratamiento sintomático y de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: anestésicos, fármacos anestésicos locales (amidas), código ATC: no se ha asignado aún

Mecanismo de acción

Zynrelef es una asociación de dosis fija de bupivacaína y meloxicam de liberación prolongada. Durante aproximadamente las 72 horas posteriores a su aplicación en el lecho quirúrgico, Zynrelef libera las sustancias bupivacaína y meloxicam, que son absorbidas por los tejidos circundantes. Se cree que meloxicam controla la inflamación tisular, normalizando el pH y potenciando el efecto de la bupivacaína, lo que aumenta la analgesia.

La bupivacaína es un anestésico local tipo amida con efecto anestésico y analgésico. A dosis altas produce anestesia quirúrgica, mientras que a dosis bajas causa bloqueo sensorial (analgesia) con bloqueo motor menos pronunciado.

Meloxicam es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) de la familia oxicámica, con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Su mecanismo de acción exacto se desconoce. El meloxicam inhibe la biosíntesis de la prostaglandinas, mediadores conocidos de la inflamación.

Efectos farmacodinámicos

Bupivacaína

La bupivacaína bloquea de manera reversible la propagación de los impulsos a lo largo de las fibras nerviosas, evitando así la entrada de los iones de sodio a través de la membrana celular de las fibras nerviosas. Se considera que los canales del sodio de la membrana nerviosa son un receptor de las moléculas del anestésico local.

Los anestésicos locales tienen efectos parecidos sobre otras membranas excitables, como las del cerebro y el miocardio. La llegada de cantidades excesivas de un principio activo hasta la circulación sistémica provoca síntomas y signos de toxicidad que provienen del sistema nervioso central y del sistema cardiovascular.

Por lo general, la toxicidad del sistema nervioso central (ver sección 4.9) suele preceder a los efectos cardiovasculares, porque se produce a concentraciones plasmáticas más bajas. Los efectos directos de los anestésicos locales sobre el corazón incluyen conducción lenta, inotropismo negativo y, eventualmente, paro cardíaco.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Zynrelef se ha evaluado en 2 ensayos clínicos multicéntricos, doble ciego, con grupos paralelos controlados con un fármaco activo y placebo.

Estudio 301 (Bunionectomía)

Un total de 412 pacientes sometidos a una bunionectomía unilateral con osteotomía y fijación con bloqueo de Mayo con lidocaína fueron aleatorizados a 1 de los 3 grupos de tratamiento siguientes en una proporción 3:3:2 (respectivamente): Zynrelef 60 mg/1,8 mg, clorhidrato de bupivacaína 50 mg o solución salina (placebo). Los pacientes tenían una edad media de 47 años (rango de 18 a 77 años) y eran predominantemente mujeres (86 %). Zynrelef se aplicó directamente en el lecho quirúrgico al terminar la intervención, después de la irrigación y aspiración finales pero antes del cierre de la herida. El clorhidrato de bupivacaína y la solución salina (placebo) se administraron mediante inyección e instilación, respectivamente. Los pacientes puntuaron la intensidad del dolor en una escala de puntuación numérica (EPN) de 0 a 10 hasta 72 horas después de la dosis. No había un régimen de medicación para el dolor previsto para el posoperatorio; no obstante, los pacientes podían tomar medicamentos de rescate según lo necesitaran (10 mg de oxicodona oral cada 4 horas, 10 mg de morfina IV cada 2 horas y/o 1.000 mg de paracetamol oral cada 6 horas).

Los resultados del criterio principal de valoración y de los 4 criterios secundarios clave fueron positivos. Zynrelef redujo notablemente el área bajo la curva (ABC) media de las puntuaciones de la intensidad del dolor de la EPN-A con actividad en las 72 horas posteriores a la cirugía en comparación con la solución salina (placebo) (criterio principal) y el HCl de bupivacaína (figura 1). Zynrelef también redujo de manera significativa el consumo de opioides y aumentó sensiblemente el porcentaje de sujetos que no necesitaron medicamentos de rescate con opioides en el posoperatorio (no consumieron opioides) (tabla 2).

Figura 1: Intensidad media del dolor durante 72 horas en el estudio 301 (bunionectomía)

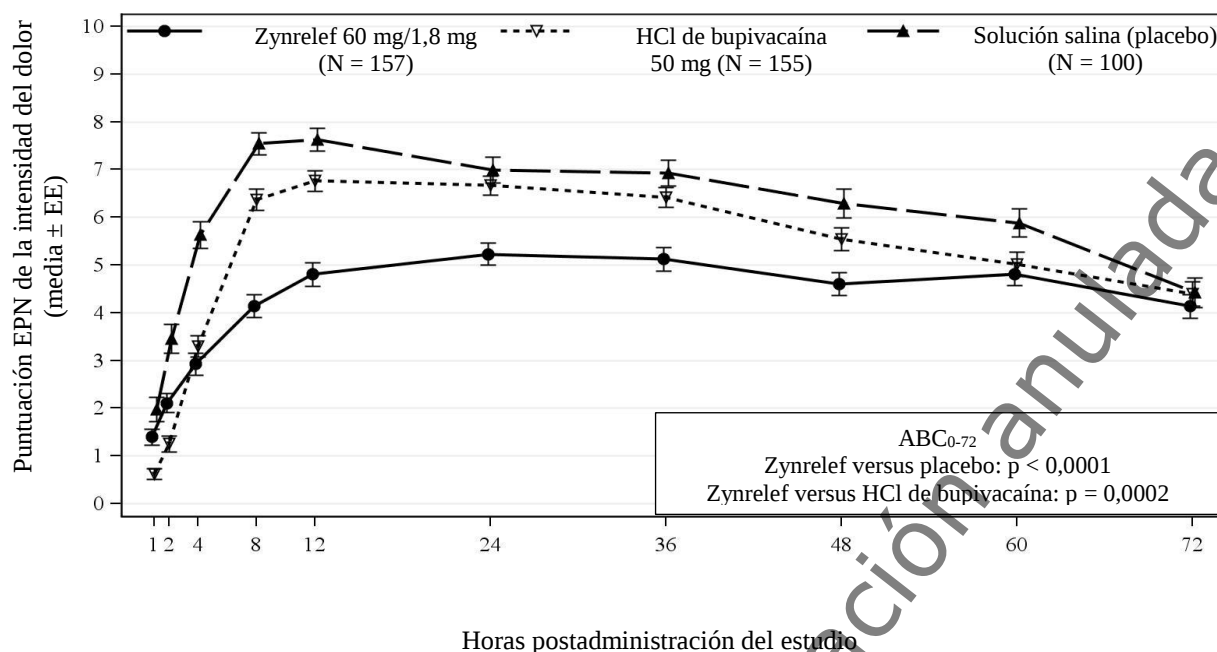


Tabla 2: Uso de opioides durante 72 horas en el estudio 301 (bunionectomía)

		Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 157)	Clorhidrato de bupivacaína 50 mg (N = 155)	Solución salina (placebo) (N = 100)
Consumo total de opioides^a 0-72 horas	Mediana	13	18	25
	valor p frente a solución salina (placebo)	< 0,0001		
	valor p frente a clorhidrato de bupivacaína	0,0022		
0-72 horas sin opioides	n (%)	45 (29 %)	17 (11 %)	2 (2 %)
	valor p frente a solución salina (placebo)	< 0,0001		
	valor p frente a clorhidrato de bupivacaína	0,0001		

^a En equivalentes de miligramos de morfina intravenosa (EMM IV).

Estudio 302 (herniorrafia inguinal)

Un total de 418 pacientes sometidos a una herniorrafia inguinal con malla bajo anestesia general fueron aleatorizados a 1 de los 3 grupos de tratamiento siguientes en una proporción 2:2:1 (respectivamente): Zynrelef 300 mg/9 mg, clorhidrato de bupivacaína 75 mg o solución salina (placebo). Los pacientes tenían una edad media de 49 años (rango de 18 a 83 años) y eran predominantemente hombres (94 %). Zynrelef se aplicó directamente en el lecho quirúrgico al terminar la intervención, después de la irrigación y aspiración de cada capa fascial, pero antes del cierre de la herida. El clorhidrato de bupivacaína y la solución salina (placebo) se administraron mediante inyección e instilación, respectivamente. Los pacientes puntuaron la intensidad del dolor en una EPN de 0 a 10 hasta 72 horas después de la dosis. No había un régimen de medicación para el dolor previsto para el posoperatorio; no obstante, los pacientes podían tomar medicamentos de rescate

según lo necesitaran (10 mg de oxycodona oral cada 4 horas, 10 mg de morfina IV cada 2 horas y/o 1.000 mg de paracetamol oral cada 6 horas).

Los resultados del criterio principal de valoración y de los 4 criterios secundarios clave fueron positivos. Zynrelef redujo notablemente el área bajo la curva (ABC) media de las puntuaciones de la intensidad del dolor de la EPN-A con actividad en las 72 horas posteriores a la cirugía en comparación con la solución salina (placebo) (criterio principal) y el HCl de bupivacaína (figura 2). Zynrelef también redujo de manera significativa el consumo de opioides y aumentó sensiblemente el porcentaje de sujetos que no consumieron opioides (tabla 3).

Figura 2: Intensidad media del dolor (EPN) durante 72 horas en el estudio 302 (herniorrafia inguinal)

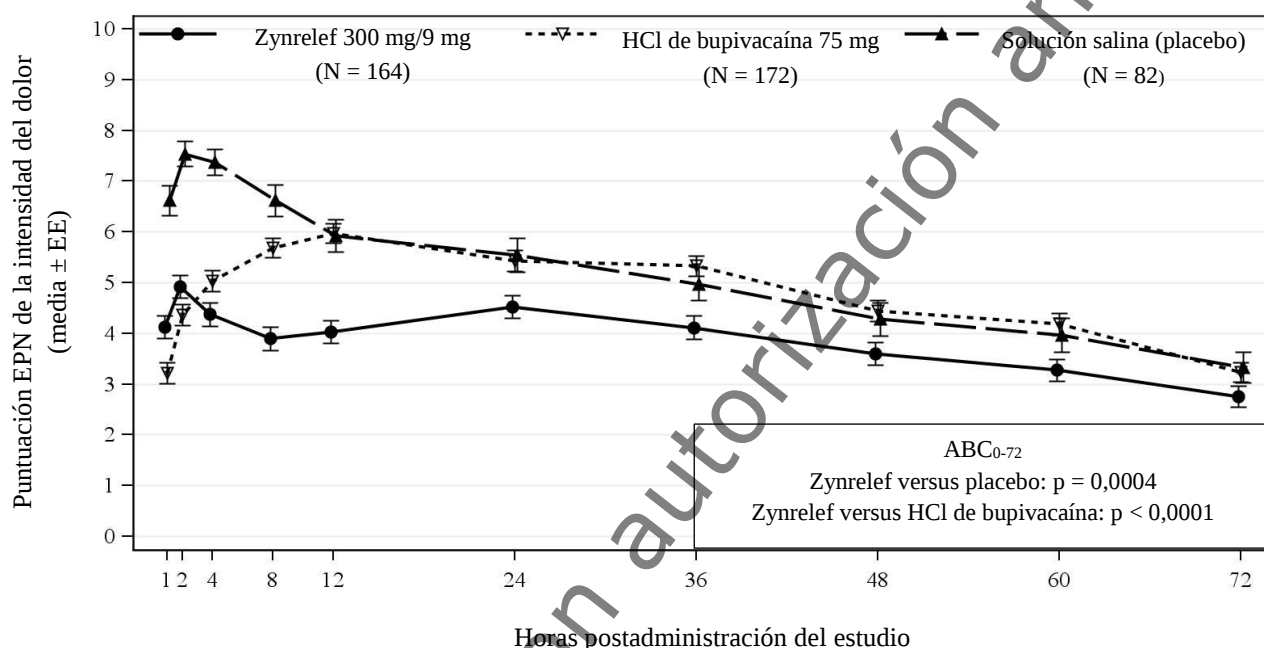


Tabla 3: Uso de opioides durante 72 horas en el estudio 302 (herniorrafia inguinal)

		Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 164)	Clorhidrato de bupivacaína 75 mg (N = 172)	Solución salina (placebo) (N = 82)
Consumo total de opioides^a 0-72 horas	Mediana	0	7	11
	valor p frente a solución salina (placebo)	0,0001		
	valor p frente a clorhidrato de bupivacaína	0,0240		
0-72 horas sin opioides	n (%)	84 (51 %)	69 (40 %)	18 (22 %)
	valor p frente a solución salina (placebo)	< 0,0001		
	valor p frente a clorhidrato de bupivacaína	0,0486		

^a En equivalentes de miligramos de morfina intravenosa (EMM IV).

Cirugías no evaluadas con Zynrelef

No se han establecido la eficacia ni la seguridad en cirugías mayores, como cirugías abdominales y torácicas (ver sección 4.4).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Zynrelef en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento del dolor posoperatorio agudo (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La aplicación local de Zynrelef en el lecho quirúrgico provoca unas concentraciones plasmáticas sistémicas detectables de bupivacaína durante 72 horas y de meloxicam durante 120 horas. Las concentraciones plasmáticas sistémicas de bupivacaína posteriores a la aplicación de Zynrelef están correlacionadas con la eficacia.

Absorción

Zynrelef es una fórmula de liberación prolongada de bupivacaína y meloxicam que utiliza un sistema de administración del fármaco basado en un polímero. Después de una sola dosis de Zynrelef, la bupivacaína y el meloxicam se liberan de manera simultánea del polímero durante aproximadamente 3 días.

Los parámetros farmacocinéticos de la bupivacaína y el meloxicam de Zynrelef se evaluaron después de varias intervenciones quirúrgicas.

En la tabla 4 se proporcionan las estadísticas descriptivas sobre los parámetros de la farmacocinética de dosis representativas de Zynrelef en cada estudio.

Tabla 4: Resumen de los parámetros farmacocinéticos de bupivacaína y meloxicam después de la administración de dosis únicas de Zynrelef

Principio activo	Parámetro	Bunionectomía: Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 17)	Herniorrafia inguinal: Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 16)
Bupivacaína	C _{máx} (ng/ml)	53,6 (32,6)	271 (147)
	t _{máx} (h)	3,00 (1,55-24,08)	18,22 (3,10-30,28)
	ABC _(0-t) (h×ng/ml)	1.650 (1.130)	14.900 (8.470)
	ABC _(inf) (h×ng/ml)	1.680 (1.190)	15.300 (8.780)
Meloxicam	C _{máx} (ng/ml)	25,6 (13,8)	225 (96,3)
	t _{máx} (h)	18,02 (8,13-60)	53,72 (24,2-96,02)
	ABC _(0-t) (h×ng/ml)	1.600 (915)	18.600 (7.860)
	ABC _(inf) (h×ng/ml)	1.660 (1.050)	15.500 (NC ^a)

ABC = área bajo la curva; NC = no calculado.

Nota: media aritmética (desviación estándar) excepto t_{máx} donde es la mediana (rango). Las dosis de Zynrelef se muestran como dosis de bupivacaína (mg)/dosis de meloxicam (mg).

^a La fase de eliminación terminal no se registró en un número suficiente de pacientes; no se calculó la DE.

Distribución

Después de la liberación de bupivacaína y meloxicam de Zynrelef y de su absorción sistémica, se espera que la distribución de ambas sustancias sea la misma que la de una solución de clorhidrato de bupivacaína o de una fórmula oral de meloxicam.

Bupivacaína

La bupivacaína posee un aclaramiento plasmático total de 0,58 l/min, un volumen de distribución en equilibrio de 73 l y un índice de extracción hepática intermedio de 0,38 después de la administración IV. Se une principalmente a la alfa-1 glicoproteína ácida con una fijación plasmática del 96 %.

Meloxicam

El meloxicam se une fuertemente a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina (99 %). Penetra en el líquido sinovial, donde alcanza, aproximadamente, la mitad de la concentración plasmática. El volumen de distribución es bajo, de media 11 l. La variación interindividuo es del 30-40 %.

Biotransformación

Bupivacaína

La bupivacaína se metaboliza ampliamente en el hígado, principalmente mediante hidroxilación aromática a 4-hidroxibupivacaína y N-dealquilación a pipecoloxilidida (PPX), ambos mediados mediante el citocromo P450 (CYP) 3A4. Las concentraciones plasmáticas de PPX y de 4-hidroxibupivacaína después de la administración de bupivacaína son bajas en comparación con el medicamento original. La actividad farmacológica de los metabolitos es inferior a la de la bupivacaína.

Meloxicam

Meloxicam experimenta una amplia biotransformación hepática. En la orina se han identificado cuatro metabolitos diferentes de meloxicam, todos los farmacodinámicamente inactivos. El principal metabolito, 5'-carboximeloxicam (60 % de la dosis), se forma mediante la oxidación de un metabolito intermediario: 5'-hidroximetilmeloxicam, que también es excretado en menor cantidad (9 % de la dosis). Estudios *in vitro* sugieren que CYP2C9 tiene una función importante en esta ruta metabólica, con una pequeña contribución de la isoenzima CYP3A4. La actividad de la peroxidasa del paciente es responsable probablemente de los otros dos metabolitos, que se estiman en el 16 % y el 4 % de la dosis administrada, respectivamente.

Eliminación

Después de la liberación de bupivacaína y de meloxicam de Zynrelef y de su absorción sistémica, se espera que su eliminación sea la misma que la de cualquier solución de clorhidrato de bupivacaína o formulación oral de meloxicam.

Bupivacaína

Aproximadamente un 1 % de la bupivacaína se elimina por la orina de forma no alterada en 24 horas, y aproximadamente el 5 % como PPX. La vida media de eliminación terminal aparente ($t_{1/2}$) de la bupivacaína de Zynrelef es de aproximadamente 14 a 15 horas.

Meloxicam

Meloxicam se elimina principalmente en forma de metabolitos en la misma proporción por la orina y las heces. Menos del 5 % de la dosis diaria se elimina de forma no alterada en las heces, mientras que por la orina solo se eliminan trazas del compuesto original. La semivida de eliminación terminal aparente ($t_{1/2}$) del meloxicam de Zynrelef es de aproximadamente 22 a 25 horas. El aclaramiento plasmático total asciende de media a los 8 ml/min.

Poblaciones especiales

Después de la liberación de la bupivacaína y meloxicam de Zynrelef y de su absorción sistémica, se espera que los efectos de la insuficiencia hepática y renal sean los mismos que los de otras formulaciones de bupivacaína y meloxicam.

Insuficiencia hepática/renal

El aclaramiento de la bupivacaína se debe prácticamente por completo al metabolismo hepático, y es más sensible a los cambios en la función intrínseca de las enzimas hepáticas que a la perfusión hepática.

Ni la insuficiencia hepática ni la renal, ya sea leve o moderada, tienen un efecto relevante sobre la farmacocinética de meloxicam. En el caso de fallo renal grave, el aumento del volumen de distribución puede provocar concentraciones más elevadas de meloxicam (ver secciones 4.3 y 4.4).

Población anciana

Después de una dosis oral de meloxicam, el aclaramiento plasmático medio en equilibrio en pacientes ancianos fue ligeramente inferior al notificado en los pacientes más jóvenes.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos sobre Zynrelef, bupivacaína y meloxicam no revelan riesgos especiales para las personas en base a estudios convencionales de la toxicidad general y la toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

No se ha encontrado evidencia de que meloxicam tenga efecto mutagénico, ni *in vitro* ni *in vivo*. En ratas y ratones no se ha observado riesgo carcinógeno para meloxicam a dosis mucho más altas de las usadas clínicamente. No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial mutagénico y carcinógeno de Zynrelef y bupivacaína.

La bupivacaína atraviesa la placenta. En estudios de la toxicidad para la reproducción se registró una menor supervivencia de las crías en ratas, y en conejos embrioletalidad a dosis de bupivacaína 1,9 o 2,1 veces de la dosis diaria máxima recomendada de Zynrelef en seres humanos (basada en la superficie corporal usando la exposición máxima diaria en una persona de 60 kg). Un estudio de bupivacaína con macacos Rhesus sugirió un comportamiento postnatal alterado después de la exposición a la bupivacaína en el momento del nacimiento.

Estudios sobre la reproducción con meloxicam oral en ratas han demostrado un descenso de las ovulaciones y la inhibición de las implantaciones, además de efectos embriotóxicos (aumento de las reabsorciones fetales) a niveles de dosis maternotóxicas de 1 mg/kg y superiores. Los estudios de toxicidad sobre la reproducción en ratas y conejos no revelaron teratogenia hasta dosis orales de 4 mg/kg en ratas y 80 mg/kg en conejos. Estas concentraciones sin efectos observados superaron la exposición diaria máxima del meloxicam en Zynrelef en un factor de 7,4 y 295 veces (basada en la superficie corporal usando la exposición máxima diaria en una persona de 60 kg). Se han descrito efectos fetotóxicos al final de la gestación, compartidos por todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

DETOSU/trietilenglicol/copolímero de trietilenglicol poliglicólico

Triacetina

Dimetilsulfóxido

Ácido maleico

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con agua, solución de cloruro de sodio ni otros medicamentos porque se vuelve muy viscoso y difícil de administrar.

Zynrelef no debe entrar en contacto con una solución de povidona yodada.

6.3 Periodo de validez

60 mg/1,8 mg de bupivacaína/meloxicam: 2 años
200 mg/6 mg de bupivacaína/meloxicam: 3 años
400 mg/12 mg de bupivacaína/meloxicam: 3 años
Periodo de validez después de abierto el envase: usar inmediatamente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.
Este medicamento solo se debe preparar inmediatamente antes del uso.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

60 mg de bupivacaína/1,8 mg de meloxicam

Un vial de vidrio tipo I de 10 ml, 1 punzón del vial ventilado, una jeringa con conexión Luer de 3 ml y 1 aplicador con conexión Luer.

200 mg de bupivacaína/6 mg de meloxicam

Un vial de vidrio tipo I de 10 ml, 1 punzón del vial ventilado, una jeringa con conexión Luer de 12 ml y 1 aplicador con conexión Luer.

400 mg de bupivacaína/12 mg de meloxicam

Un vial de vidrio tipo I de 20 ml, 1 punzón del vial ventilado, dos jeringas con conexión Luer de 12 ml y 2 aplicadores con conexión Luer.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Usar solo si la solución está transparente sin partículas.

La solución es para un solo uso. Desechar la solución que no se haya utilizado.

El exterior del vial de Zynrelef no es estéril. Durante la manipulación del medicamento debe seguirse estrictamente una técnica aséptica para evitar una contaminación microbiana. Para la preparación en el quirófano se recomienda que un equipo de 2 personas prepare el medicamento.

Zynrelef es una solución viscosa que solo debe prepararse y administrarse con los componentes incluidos en el envase para el procedimiento Zynrelef.

Consultar en el prospecto las instrucciones de uso destinadas a los profesionales sanitarios.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Heron Therapeutics, B.V.
Herengracht 500
1017 CB Amsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

Fecha de la primera autorización: 24/septiembre/2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

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

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

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

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

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

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

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

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml solución de liberación prolongada para heridas
bupivacaína/meloxicam

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de solución contiene 29,25 mg de bupivacaína y 0,88 mg de meloxicam.

Cada vial proporciona una dosis de 60 mg/1,8 mg de bupivacaína/meloxicam.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: DETOSU/trietilenglicol/copolímero de trietilenglicol poliglicólico, triacetina, dimetilsulfóxido, ácido maleico.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución de liberación prolongada para heridas

1 vial de 10 ml, 1 punzón del vial ventilado, 1 jeringa con conexión Luer y 1 aplicador con conexión Luer.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intralesional.

Para un solo uso.

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.
Preparar inmediatamente antes del uso.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Heron Therapeutics, B.V.
Herengracht 500
1017 CB Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1478/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA DEL VIAL****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml solución de liberación prolongada para heridas
bupivacaína/meloxicam

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de solución contiene 29,25 mg de bupivacaína y 0,88 mg de meloxicam.

Cada vial proporciona una dosis de 60 mg/1,8 mg de bupivacaína/meloxicam.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución de liberación prolongada para heridas
1 vial de 10 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intralesional.
Para un solo uso.

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Preparar inmediatamente antes del uso.

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

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

Heron Therapeutics, B.V.

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1478/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

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

ETIQUETA DEL VIAL

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

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml solución de liberación prolongada para heridas
bupivacaína/meloxicam
Vía intralesional

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

60 mg/1,8 mg/dosis

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml solución de liberación prolongada para heridas
bupivacaína/meloxicam

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de solución contiene 29,25 mg de bupivacaína y 0,88 mg de meloxicam.

Cada vial proporciona una dosis de 200 mg/6 mg de bupivacaína/meloxicam.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: DETOSU/trietilenglicol/copolímero de trietilenglicol poliglicólico, triacetina, dimetilsulfóxido, ácido maleico.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución de liberación prolongada para heridas

1 vial de 10 ml, 1 punzón del vial ventilado, 1 jeringa con conexión Luer y 1 aplicador con conexión Luer.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intralesional.

Para un solo uso.

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.
Preparar inmediatamente antes del uso.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Heron Therapeutics, B.V.
Herengracht 500
1017 CB Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1478/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA DEL VIAL****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml solución de liberación prolongada para heridas
bupivacaína/meloxicam

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de solución contiene 29,25 mg de bupivacaína y 0,88 mg de meloxicam.

Cada vial proporciona una dosis de 200 mg/6 mg de bupivacaína/meloxicam.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución de liberación prolongada para heridas
1 vial de 10 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intralesional.
Para un solo uso.

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Preparar inmediatamente antes del uso.

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

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

Heron Therapeutics, B.V.

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1478/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

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

ETIQUETA DEL VIAL

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

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml solución de liberación prolongada para heridas
bupivacaína/meloxicam
Vía intralesional

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

200 mg/6 mg/dosis

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml solución de liberación prolongada para heridas
bupivacaína/meloxicam

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de solución contiene 29,25 mg de bupivacaína y 0,88 mg de meloxicam.

Cada vial proporciona una dosis de 400 mg/12 mg de bupivacaína/meloxicam.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: DETOSU/trietilenglicol/copolímero de trietilenglicol poliglicólico, triacetina, dimetilsulfóxido, ácido maleico.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución de liberación prolongada para heridas

1 vial de 20 ml, 1 punzón del vial ventilado, 2 jeringas con conexión Luer y 2 aplicadores con conexión Luer.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intralesional.

Para un solo uso.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.
Preparar inmediatamente antes del uso.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Heron Therapeutics, B.V.
Herengracht 500
1017 CB Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1478/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA DEL VIAL****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zynrelef (400 mg + 12 mg)/14 ml solución de liberación prolongada para heridas
bupivacaína/meloxicam

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de solución contiene 29,25 mg de bupivacaína y 0,88 mg de meloxicam.

Cada vial proporciona una dosis de 400 mg/12 mg de bupivacaína/meloxicam.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución de liberación prolongada para heridas
1 vial de 20 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intralesional.
Para un solo uso.

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Preparar inmediatamente antes del uso.

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

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

Heron Therapeutics, B.V.

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1478/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

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

ETIQUETA DEL VIAL

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

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml solución de liberación prolongada para heridas
bupivacaína/meloxicam
Vía intralesional

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

400 mg/12 mg/dosis

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml solución de liberación prolongada para heridas

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml solución de liberación prolongada para heridas

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml solución de liberación prolongada para heridas

bupivacaína/meloxicam

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento, porque contiene información importante para usted.

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Zynrelef y para qué se utiliza

Zynrelef contiene los medicamentos bupivacaína y meloxicam.

- La bupivacaína pertenece al grupo de los medicamentos llamados anestésicos locales.
- El meloxicam pertenece al grupo de medicamentos llamados antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Zynrelef lo aplicará el médico durante la cirugía.

Zynrelef se utiliza en adultos para aliviar el dolor de heridas quirúrgicas de pequeño a mediano tamaño después de una cirugía.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Zynrelef

No le deben administrar Zynrelef:

- si se encuentra en el **último trimestre del embarazo** (a partir de las 30 semanas). Consulte la sección relativa al embarazo;
- si es **alérgico** a la **bupivacaína** y/o al **meloxicam** o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si es **alérgico** a otros anestésicos locales de la misma clase que la bupivacaína (como la **lidocaína, mepivacaína, prilocaína, levobupivacaína y ropivacaína**);
- si alguna vez **después de tomar ácido acetilsalicílico, una sustancia presente en muchos medicamentos empleados para aliviar el dolor y la fiebre baja, y para prevenir la formación de coágulos de sangre, u otro antiinflamatorio no esteroideo ha desarrollado cualquiera de los siguientes síntomas:**
 - sibilancias, opresión torácica, disnea (asma)
 - obstrucción nasal a causa de la inflamación en la mucosa de la nariz (pólipos nasales)
 - exantema/urticaria o reacciones cutáneas graves

- hinchazón repentina de la piel o las mucosas, como hinchazón alrededor de los ojos, en el rostro, labios, boca o garganta, en este último caso pudiendo dificultar la respiración (angioedema)
- durante una **cirugía de revascularización coronaria** (cirugía coronaria);
- si tiene **insuficiencia cardíaca grave**;
- si tiene **problemas hepáticos graves**;
- si tiene un **fallo renal grave y no está recibiendo diálisis**.

Si no está seguro de si algo de lo anterior le afecta a usted, consulte a su médico antes de que le administren Zynrelef.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de que le administren Zynrelef:

- si tiene problemas cardíacos, ha sufrido un ictus o piensa que puede correr el riesgo de sufrir estas patologías, porque medicamentos como el meloxicam presente en Zynrelef pueden estar vinculados con un ligero aumento del riesgo de ataque al corazón («infarto de miocardio») o ictus.
- si ha sufrido alguna vez hemorragia estomacal o gastrointestinal, úlcera de estómago o inflamación del estómago (gastritis), porque los medicamentos como el meloxicam presente en Zynrelef pueden empeorar estas patologías.
- si desarrolla signos de reacciones cutáneas, especialmente en las primeras semanas posteriores a la cirugía. Su médico monitorizará estrechamente las reacciones cutáneas, y no se le deberá administrar nunca más Zynrelef.
- si tiene deterioro de la función renal o una enfermedad renal.
- si tiene deterioro de la función hepática o una enfermedad hepática.
- si tiene concentraciones altas de potasio en la sangre (hiperpotasemia).
- si se va a someter a una cirugía para extirpar un juanete en el pie, ya que en los pacientes se ha observado un retraso en la cicatrización de la herida después de esta cirugía. Su médico debe estar atento para evitar administrar un volumen excesivo de Zynrelef.

Se ha notificado condrólisis (degradación del cartílago) en pacientes que en el postoperatorio han recibido una perfusión continua intraarticular de anestésicos locales (uno de los ingredientes de este medicamento). Su médico debe tener en cuenta que Zynrelef no está previsto para la administración vía intraarticular.

Si no está seguro de si algo de lo anterior le afecta a usted, consulte a su médico o farmacéutico antes de que le administren Zynrelef.

Niños y adolescentes

El uso de Zynrelef no está recomendado en niños ni adolescentes menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y Zynrelef

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, porque Zynrelef puede influir sobre el modo en que algunos medicamentos actúan.

En particular, **informe a su médico** o farmacéutico si está tomando, ha tomado o está usando alguno de los medicamentos siguientes:

- medicamentos usados para tratar la alteración del latido cardíaco (arritmia), como lidocaína y mexiletina.

Su médico debe tener constancia de esta información para poder calcular la dosis correcta de Zynrelef para usted.

Asimismo, **informe a su médico** si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- medicamentos para tratar enfermedades cardíacas y renales (como inhibidores de la ECA, bloqueantes de los receptores de angiotensina o betabloqueantes);
- cualquier diurético. Su médico puede controlar su función renal si está tomando diuréticos;
- litio, usado para tratar trastornos del humor.

Consulte a su médico si tiene alguna duda respecto a alguno de estos medicamentos.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, **consulte inmediatamente a su médico**. Meloxicam, uno de los medicamentos contenidos en Zynrelef, puede dificultar el quedarse embarazada. Si tiene dificultades para quedarse embarazada o que se está sometiendo a un estudio de fertilidad, su médico decidirá si se le debe administrar Zynrelef.

Zynrelef no se debe administrar durante los últimos tres meses del embarazo, porque podría dañar al feto o causar problemas en el parto. Puede provocar problemas renales y cardíacos al feto. Puede afectar a su tendencia de sangrar y a la del bebé y hacer que el parto se retrase o sea más largo de lo previsto. Zynrelef no se debe administrar durante los 6 primeros meses del embarazo a menos que sea absolutamente necesario y se lo recomiende el médico. Si necesita tratamiento durante este período o mientras está intentando quedarse embarazada, se debe administrar la dosis más baja. Si se administra después de 20 semanas de embarazo, Zynrelef puede causar problemas renales al feto que pueden dar lugar a niveles bajos del líquido amniótico que rodea al bebé (oligohidramnios) o estrechamiento de un vaso sanguíneo (conducto arterial) del corazón del bebé. Si necesita tratamiento, el médico puede recomendarle una monitorización adicional. Zynrelef no se recomienda durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Zynrelef puede tener un efecto muy leve en su función mental y coordinación, y puede afectar a su locomoción y estado de alerta. Después de que le hayan administrado Zynrelef no debe conducir ni usar máquinas hasta que hayan desaparecido todos estos efectos.

3. Cómo se le administra Zynrelef

Zynrelef lo aplicará el médico durante la cirugía.

El médico determinará la dosis correcta para usted en función de la cirugía a la que se vaya a someter. El médico puede decidir reducir la dosis si usted es un paciente anciano.

Su médico se asegurará de que el alivio del dolor sea el correcto en todo momento.

Si se le administra más Zynrelef del que debe

Los efectos adversos graves debidos por haber recibido demasiado Zynrelef necesitan un tratamiento especial y el médico que le está tratando está preparado para ocuparse de estas situaciones.

Acuda lo antes posible al médico si experimenta alguno de los signos siguientes por una administración excesiva de Zynrelef:

- sensación de mareo o aturdimiento;
- entumecimiento de los labios y alrededor de la boca;
- entumecimiento de la lengua;
- problemas de audición;
- problemas de visión.

Los efectos adversos más graves por una administración excesiva de Zynrelef incluyen problemas con el habla, espasmos musculares, temblores, tiritera, convulsiones (crisis) y pérdida de la consciencia. Si experimenta alguno de estos efectos adversos, **acuda al médico inmediatamente**.

4. Posibles efectos adversos

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

Efectos adversos importantes a tener en cuenta:

Los efectos adversos notificados en los estudios clínicos con pacientes tratados con Zynrelef fueron:

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

- mareo

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

- ritmo cardíaco anómalamente lento;
- tensión arterial baja;
- olor corporal desagradable;
- infección de la piel (celulitis);
- cicatrización anómala, incluida la reapertura de la herida, en el lugar de la cirugía de juanete;
- hinchazón, enrojecimiento, calor o infección en el lugar de la cirugía;
- hinchazón de la parte inferior de las piernas o las manos.
- Sentido del gusto alterado

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Zynrelef

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

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

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

Normalmente, su médico o el hospital conservarán Zynrelef y son responsables de la calidad del medicamento si una vez abierto, no se utiliza inmediatamente. El medicamento se debe inspeccionar visualmente antes del uso. La solución sólo debe utilizarse si es transparente, está prácticamente libre de partículas y si el envase no está dañado. Su médico desechará correctamente el medicamento.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Zynrelef

- Los principios activos son bupivacaína y meloxicam. Cada ml de solución contiene 29,25 mg de bupivacaína y 0,88 mg de meloxicam.

- Zynrelef solución de liberación prolongada esta disponible en las dosis siguientes:
 - 60 mg/1,8 mg de bupivacaína/meloxicam.
 - 200 mg/6 mg de bupivacaína /meloxicam.
 - 400 mg/12 mg de bupivacaína /meloxicam.
- Los demás componentes son DETOSU/trietilenglicol/copolímero de trietilenglicol poliglicólido, triacetina, dimetilsulfóxido y ácido maleico.

Aspecto del producto y contenido del envase

Zynrelef en una solución de liberación prolongada para heridas para la aplicación vía intralesional (aplicación en el lecho quirúrgico). Es una solución transparente, entre amarillo pálido y amarillo.

Cada envase de Zynrelef contiene 1 vial de vidrio de 10 ml o 1 vial de vidrio de 20 ml para un solo uso, contenido en una caja individual y con componentes estériles envasados individualmente para la preparación y la administración:

- 60 mg de bupivacaína y 1,8 mg de meloxicam: un vial unidosis de 10 ml, 1 punzón del vial ventilado, una jeringa con conexión Luer de 3 ml y 1 aplicador con conexión Luer.
- 200 mg de bupivacaína y 6 mg de meloxicam: un vial unidosis de 10 ml, 1 punzón del vial ventilado, una jeringa con conexión Luer de 12 ml y 1 aplicador con conexión Luer.
- 400 mg de bupivacaína y 12 mg de meloxicam: un vial unidosis de 20 ml, 1 punzón del vial ventilado, dos jeringas con conexión Luer de 12 ml y 2 aplicadores con conexión Luer.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Heron Therapeutics, B.V.
Herengracht 500
1017 CB Amsterdam
Países Bajos

Responsable de la fabricación

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

INSTRUCCIONES DE USO DE ZYNRELEF

1. Zynrelef está previsto solo para la administración de una dosis única.
2. Zynrelef se suministra como un envase para el procedimiento compuesto de un vial de vidrio unidosis y los siguientes componentes estériles: jeringa(s) con conexión Luer, un punzón del vial ventilado y uno (o varios) aplicador(es) con conexión Luer.
3. Zynrelef es una solución viscosa que solo debe prepararse y administrarse con los componentes incluidos en el envase para el procedimiento Zynrelef.
4. El contenido del vial de Zynrelef es estéril. La parte exterior del vial no es estéril. Durante la manipulación del medicamento debe seguirse estrictamente una técnica aséptica para evitar una contaminación microbiana.

Preparación

Para Zynrelief están disponibles los siguientes 3 envases para el procedimiento:

Presentación del producto	Tamaño de jeringa	Número de jeringas	Volumen a extraer por jeringa ^a	Volumen administrado
60 mg/1,8 mg de solución de bupivacaína/meloxicam en un vial de 10 ml	3 ml	1	2,3 ml	2,0 ml
200 mg/6 mg de solución de bupivacaína/meloxicam en un vial de 10 ml	12 ml	1	7 ml	6,7 ml
400 mg/12 mg de solución de bupivacaína/meloxicam en un vial de 20 ml	12 ml	2	7 ml (14 ml en total)	13,5 ml

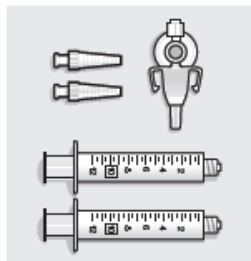
^a El volumen extraído incluye el volumen muerto del aplicador con conexión Luer.

Instrucciones para la preparación y administración

Para la preparación en el quirófano se recomienda que un equipo de 2 personas prepare el medicamento:

una **esteril** (mostrada en azul) y otra **no esteril** (mostrada en verde).

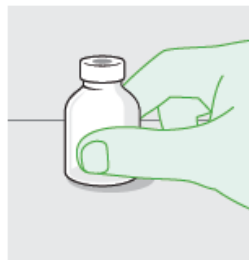
1. Preparar los componentes



ESTÉRIL

Abra todos los componentes sobre un campo estéril.
Nota: prepare todas las jeringas contenidas en el envase.
No sustituya ninguno de los componentes.

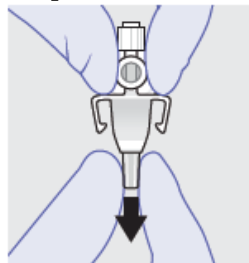
2. Preparar el vial



NO ESTÉRIL

A) Quite la cápsula de cierre del vial y colóquelo sobre una superficie estable no estéril.
B) Limpie la membrana de goma con una toallita con alcohol.
C) Sostenga el vial para que la persona estéril introduzca con seguridad el punzón del vial ventilado.
No quite el tapón ni intente verter el contenido del vial.

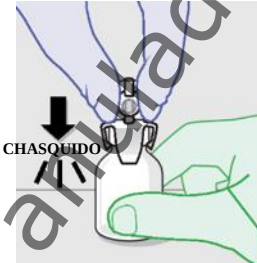
3. Quitar la cubierta protectora



ESTÉRIL

A) Retire la cubierta azul protectora del punzón del vial ventilado.
B) Quite la tapa de la conexión Luer.

4. Acoplar el punzón del vial ventilado



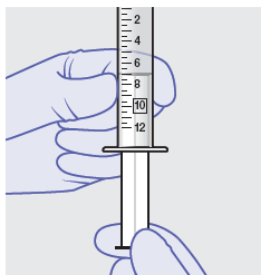
ESTÉRIL

Empuje el punzón a través de la membrana de goma del vial hasta que se quede encajado con un chasquido.
Sostenga el punzón del vial ventilado por el cuello del adaptador para mantener la esterilidad del punzón del vial ventilado y de la persona estéril.

NO ESTÉRIL

Sostenga el vial mientras la persona estéril acopla el punzón.
Nota: se recomienda hacer este paso sobre una superficie plana y firme.

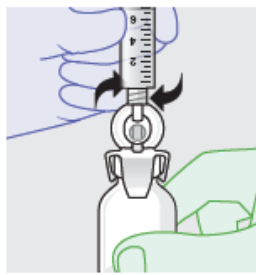
5. Preparar la jeringa



ESTÉRIL

Rellene la jeringa con la misma cantidad de aire que de medicamento que piensa extraer. El aire de la jeringa se expulsa al vial en el paso 7, después de haber puesto boca abajo el vial y el medicamento haya llenado el cuello del vial.

6. Preparar para la extracción



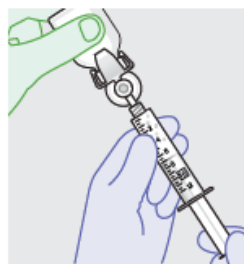
ESTÉRIL

Acople la jeringa llena de aire con el punzón del vial ventilado. *Nota: evite empujar o bombear el vástago del émbolo hacia arriba y hacia abajo durante la extracción del producto.*

NO ESTÉRIL

Sostenga el vial en posición hasta que la jeringa esté montada.

7. Extraer el medicamento



ESTÉRIL

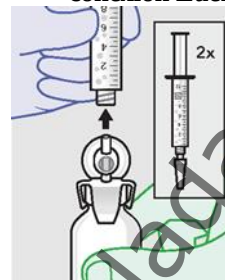
- A) Ponga el vial boca abajo usando la jeringa.
- B) Deje que el producto llene el cuello del vial.
- C) Introduzca aire en el vial y espere hasta que la burbuja de aire suba.
- D) Extraiga el medicamento en la jeringa. Es normal que haya pequeñas burbujas de aire en la jeringa.

Nota: el producto es muy viscoso. Su extracción puede tardar unos minutos.

NO ESTÉRIL

Si fuera necesario, puede ayudar a la persona estéril a dar la vuelta al vial no estéril sujetándolo.

8. Montar el aplicador con conexión Luer



ESTÉRIL

- A) Coloque de nuevo el vial sobre la superficie no estéril.
- B) Saque la jeringa del vial y acople el aplicador con conexión Luer.
- C) Coloque la jeringa sobre una superficie estéril.
- D) (si fuera necesario) Repita los pasos 5-8 con la segunda jeringa.

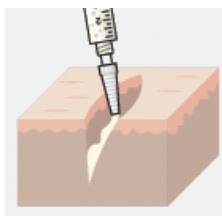
NO ESTÉRIL

Sostenga el vial en posición para acoplar la segunda jeringa, si fuera necesario.

Este medicamento solo se debe preparar inmediatamente antes del uso. Este medicamento no se debe preparar ni almacenar antes del uso.

Instrucciones de administración: esta información se debe consultar antes de usar el medicamento por primera vez. Zynrelef solo debe administrarse con la jeringa y el aplicador con conexión Luer proporcionados en el envase para el procedimiento.

1. Zynrelef se aplica sin aguja en el lecho quirúrgico después de la irrigación y la aspiración final y antes de suturar la herida. Si hay varias capas de tejido implicadas, aplique Zynrelef solo después de la irrigación y aspiración finales de cada capa antes de cerrarla.
2. Con el aplicador con conexión Luer acoplado a la jeringa, aplique Zynrelef en los tejidos del lecho quirúrgico que pudieran generar dolor.
3. Utilice una cantidad suficiente para cubrir los tejidos. Si el espacio es pequeño, asegúrese de que no haya un exceso que pudiera salirse del lecho por presión durante el cierre. Limpie el exceso de Zynrelef de la piel antes o durante el cierre de la herida.



4. Aplique Zynrelef solamente en las capas de tejido por debajo de la incisión en la piel, no directamente sobre la piel.
5. La cantidad de Zynrelef necesaria depende del área quirúrgica del tejido a tratar. El volumen total máximo de la dosis es de aproximadamente 14 ml. Zynrelef se distribuye fácilmente y cubre una zona extensa.
6. Zynrelef no degrada las suturas. Si se atan nudos con suturas monofilamento, al contacto con Zynrelef los nudos se pueden aflojar o deshacer debido a la viscosidad de Zynrelef. Minimice la administración de Zynrelef cerca de la línea de incisión y limpie el exceso de Zynrelef de la piel antes de suturar. Se recomiendan tres o más nudos que terminen en un nudo de varias vueltas (p. ej., un nudo de cirujano) con suturas monofilamento. Considere las suturas trenzadas o barbadas, especialmente para cerrar las capas más profundas.

Eliminación

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

Medicamento con autorización anulada

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Medicamento con autorización anulada

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para bupivacaína/meloxicam, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

A la vista de los datos disponibles sobre el uso de bupivacaína/meloxicam durante la lactancia, basados en los resultados del estudio HTX-011-220 (que revelan que bupivacaína/meloxicam se excretan en la leche materna durante 6-8 días), y la información sobre el uso durante el embarazo, basada en las recomendaciones del PRAC para los medicamentos que contienen AINE (EMA/CMDh/642745/2022), el PRAC considera que la información del producto debe reforzarse en consecuencia. El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para bupivacaína/meloxicam, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) bupivacaína/meloxicam no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.