

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

Medicamento já não autorizado

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml solução de libertação prolongada para feridas

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml, solução de libertação prolongada para feridas

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml, solução de libertação prolongada para feridas

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução contém 29,25 mg de bupivacaína e 0,88 mg de meloxicam.

O Zynrelef solução de libertação prolongada é fornecido nas seguintes doses:

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução de libertação prolongada para feridas.

Líquido viscoso límpido, amarelo a amarelo-pálido.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações Terapêuticas

O Zynrelef é indicado para o tratamento da dor somática pós-operatória para feridas cirúrgicas de tamanho pequeno a médio em adultos (ver secção 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

O Zynrelef deve ser administrado num contexto no qual estejam disponíveis profissionais com formação e equipamentos para tratar prontamente os doentes que apresentem evidências de toxicidade neurológica ou cardíaca.

#### Posologia

A dose recomendada depende do tamanho do local cirúrgico e do volume necessário para cobrir os tecidos afetados no local cirúrgico que poderiam provocar dor. Deve-se assegurar que não há uma quantidade excessiva que possa sair do local durante o fecho, especialmente em espaços cirúrgicos pequenos e confinados (ver secção 4.4).

O volume a extrair tem em consideração o volume retido no aplicador Luer Lock. São indicados a seguir exemplos do volume a extrair e da dose disponível para administração:

- Exostosectomia — até 2,3 ml (60 mg/1,8 mg)
- Herniorrafia inguinal aberta — até 10,5 ml (300 mg/9 mg)

A dose total máxima de Zynrelef a aplicar não pode exceder 400 mg/12 mg (cerca de 14 ml).

*Utilização com outros anestésicos*

Ao utilizar Zynrelef com outros anestésicos locais, tem de se considerar a exposição global a anestésicos locais até 72 horas. No total, a dose máxima de bupivacaína administrada não pode exceder 400 mg/dia.

### Populações especiais

#### *Doentes idosos ( $\geq 65$ anos de idade)*

Os doentes idosos devem receber doses reduzidas proporcionais à sua idade e respetivo estado físico. Como os doentes idosos podem apresentar uma função renal diminuída, este fator deve ser considerado ao determinar a dose.

#### *Compromisso renal*

Não é necessário ajustar a dose de Zynrelef em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secção 5.2). A utilização de Zynrelef em doentes com compromisso renal grave sem diálise é contraindicada (ver secção 4.3) e a utilização em doentes com compromisso renal grave com diálise não é recomendada (ver secção 4.4).

#### *Compromisso hepático*

Não é necessário ajustar a dose de Zynrelef em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Os doentes devem ser monitorizados para detetar sinais de agravamento da função hepática (ver secções 4.4 e 5.2). A utilização de Zynrelef em doentes com compromisso hepático grave é contraindicada (ver secção 4.3).

#### *População pediátrica*

A segurança e a eficácia de Zynrelef em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

Uso intralesional.

O Zynrelef destina-se a aplicação no local cirúrgico.

O Zynrelef destina-se a administração em dose única.

O Zynrelef deve ser preparado e administrado apenas com os componentes estéreis fornecidos no conjunto do procedimento (perfurador ventilado de frasco para injetáveis, seringa, aplicador Luer Lock). Fornecem-se instruções de utilização completas no folheto informativo para utilização por profissionais de saúde.

O Zynrelef deve ser aplicado no local cirúrgico a seguir à irrigação e aspiração finais e antes da sutura. Caso se trate de várias camadas de tecidos, a solução deve ser aplicada após a irrigação e aspiração finais de cada camada, antes de se fechar.

O Zynrelef não é injetado; deve ser aplicado sem agulha nas camadas de tecidos sob a incisão na pele. A solução não deve ser aplicada na pele. Deve-se aplicar uma quantidade de solução suficiente para cobrir os tecidos. Limpe o excesso de Zynrelef da pele antes ou durante o fecho da ferida.

Ao atar nós com suturas monofilamento, o contacto com Zynrelef pode afrouxar ou desapertar nós devido à viscosidade de Zynrelef. Minimize a administração de Zynrelef perto da linha de incisão e limpe o excesso de Zynrelef da pele antes de suturar. Recomenda-se a utilização de três (3) ou mais nós terminando num nó de múltipla laçada (por exemplo, um nó de cirurgião) com suturas monofilamento. Considere suturas trançadas ou dentadas, especialmente para o fecho de camadas mais profundas.

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

### 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doentes com hipersensibilidade conhecida a qualquer anestésico local de tipo amida ou anti-inflamatórios não esteroides (AINE). O meloxicam não pode ser administrado a doentes que tenham desenvolvido sinais de asma, pólipos nasais, edema angioneurótico ou urticária após a administração de ácido acetilsalicílico ou outros AINE.
- Terceiro trimestre de gravidez (ver secção 4.6).
- Cirurgia de bypass coronário por enxerto (*Coronary Artery Bypass Graft*, CABG) (ver secção 4.4).
- Insuficiência cardíaca grave (ver secção 4.4).
- Função hepática com compromisso grave (ver secção 4.4).
- Insuficiência renal grave sem diálise (ver secção 4.4).

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A segurança e eficácia em grandes cirurgias, incluindo cirurgias abdominais, vasculares e torácicas (ver secção 5.1) não foram estabelecidas. A utilização deste medicamento não é recomendada em grandes cirurgias.

#### Toxicidade sistémica de anestésicos locais (*Local Anaesthetic Systemic Toxicity*, LAST)

Como há um possível risco de reações adversas graves e potencialmente fatais associadas à administração de bupivacaína, qualquer medicamento que contenha bupivacaína deve ser administrado num contexto no qual estejam disponíveis profissionais com formação e equipamentos para tratar prontamente os doentes que apresentem evidências de toxicidade neurológica ou cardíaca.

A bupivacaína pode provocar efeitos de toxicidade aguda nos sistemas nervoso central e cardiovascular se for utilizada em procedimentos de anestesia local, resultando em concentrações elevadas da substância ativa no sangue. Isto verifica-se particularmente após uma administração intravascular accidental ou injeção em áreas extremamente vasculares. Foram notificados casos de arritmia ventricular, fibrilhação ventricular, colapso cardiovascular súbito e morte associados a concentrações sistémicas elevadas de bupivacaína. O médico responsável deve tomar as precauções necessárias para evitar a toxicidade sistémica de anestésicos locais (ver secção 4.2).

Os doentes que precisam de atenção especial para reduzir o risco de reações adversas perigosas incluem os seguintes:

- Os idosos e doentes com estado geral debilitado devem receber doses reduzidas proporcionais ao respetivo estado físico.
- Doentes com bloqueio cardíaco parcial ou total — porque os anestésicos locais podem ter um efeito depressor na condução miocárdica.
- Doentes com doença hepática avançada ou disfunção renal grave.

Os efeitos tóxicos dos anestésicos locais são aditivos e a sua administração deve ser realizada com precaução, incluindo monitorização para detetar efeitos neurológicos e cardiovasculares relacionados com LAST.

#### Sistema cardiovascular

Os dados epidemiológicos e de ensaios clínicos sugerem que a utilização de alguns AINE (particularmente em doses elevadas e tratamento a longo prazo) pode estar associada a um pequeno aumento do risco de acontecimentos trombóticos arteriais (por exemplo, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral [AVC]). Os dados existentes são insuficientes para excluir esse risco no caso do Zynrelef. A utilização de Zynrelef em doentes com um enfarte do miocárdio recente deve ser

evitada, exceto caso se preveja que os benefícios prevaleçam sobre o risco de acontecimentos trombóticos cardiovasculares recorrentes.

Os doentes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquémica estabelecida, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular devem ser tratados com Zynrelef apenas após uma ponderação cuidadosa.

#### Sistema gastrointestinal

Foram notificados casos de hemorragia, ulceração ou perfuração gastrointestinal (GI), o que pode ser fatal, com todos os AINE, em qualquer altura durante o tratamento, com ou sem sintomas de aviso ou antecedentes de acontecimentos GI graves. Como o Zynrelef contém meloxicam, um AINE, os profissionais de saúde deverão permanecer atentos para detetarem sinais e sintomas de ulceração e hemorragia GI. Em caso de suspeita de reação adversa GI grave, a avaliação e o tratamento devem ser prontamente iniciados.

O risco de hemorragia, ulceração ou perfuração GI é maior com doses crescentes de AINE em doentes com antecedentes de úlcera e nos idosos. A terapêutica de combinação com medicamentos protetores (p. ex., misoprostol ou inibidores da bomba de prótons) deve ser considerada para esses doentes e para doentes que necessitem concomitantemente de uma baixa dose de ácido acetilsalicílico ou outras substâncias ativas com probabilidade de aumentarem o risco GI (ver abaixo e secção 4.5).

Os doentes com antecedentes de toxicidade GI, particularmente no caso dos idosos, devem ser aconselhados a comunicarem quaisquer sintomas abdominais invulgares (especialmente hemorragia GI).

Aconselha-se precaução em doentes que recebam concomitantemente medicamentos que possam aumentar o risco de ulceração ou hemorragia, como heparina, anticoagulantes como a varfarina, ou outros AINE, incluindo ácido acetilsalicílico administrado em doses anti-inflamatórias ( $\geq 1$  g, como toma única, ou  $\geq 3$  g, como quantidade diária total) (ver secção 4.5).

#### Reações cutâneas graves

Foi notificada a ocorrência de reações cutâneas potencialmente fatais (Síndrome de Stevens-Johnson [SSJ] e Necrólise Epidérmica Tóxica [NET]) com a utilização de meloxicam. Os doentes devem ser informados sobre os sinais e sintomas e monitorizados atentamente para detetar reações cutâneas. O maior risco de ocorrência de SSJ ou NET verifica-se durante as primeiras semanas de tratamento. Caso o doente tenha desenvolvido SSJ ou NET com a utilização de meloxicam, o Zynrelef não pode ser administrado a esse doente em nenhuma altura.

#### Monitorização das funções hepática e renal

Foi notificada a ocorrência de aumentos ocasionais nos níveis séricos de transaminases, aumentos na bilirrubina sérica ou noutros parâmetros associados à função hepática, bem como aumentos na creatinina sérica e no azoto ureico sanguíneo e outras anomalias laboratoriais. A maioria dessas ocorrências consistiu em anomalias ligeiras e transitórias. Os doentes devem ser monitorizados para detetar sinais de agravamento da função hepática ou renal.

#### Toxicidade renal e compromisso renal

Verificou-se a ocorrência de toxicidade renal em doentes nos quais as prostaglandinas renais têm uma função compensatória na manutenção da perfusão renal. Nesses doentes, a administração de um AINE pode provocar uma redução dependente da dose na formação de prostaglandinas e, secundariamente, no fluxo sanguíneo renal, o que poderá precipitar uma descompensação renal manifesta. Os doentes com o maior risco de ocorrência desta reação são os doentes com compromisso renal, síndrome nefrótica, nefropatia lúpica, desidratação, hipovolemia, insuficiência cardíaca, disfunção hepática

grave, os que tomam diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) ou antagonistas da angiotensina-II e os idosos.

A função renal deve ser monitorizada em doentes com compromisso renal ou hepático, insuficiência cardíaca, desidratação ou hipovolemia após a administração de Zynrelef.

Os efeitos renais de meloxicam podem precipitar a progressão de disfunção renal em doentes com doença renal preexistente.

Não existem informações disponíveis provenientes de estudos clínicos controlados relativamente à utilização de meloxicam em doentes com doença renal avançada. Como alguns metabolitos de meloxicam são excretados pelos rins, a utilização do Zynrelef não é recomendada em doentes com compromisso renal grave com diálise, exceto caso se preveja que os benefícios prevaleçam sobre o risco de agravamento da função renal. O Zynrelef é contraindicado em doentes com compromisso renal grave sem diálise (ver secção 4.3).

#### Compromisso hepático

Como a bupivacaína é metabolizada pelo fígado, as doses elevadas devem ser utilizadas com precaução em doentes com doença hepática. Devido à sua incapacidade de metabolizar anestésicos locais normalmente, os doentes com doença hepática grave têm maior risco de desenvolverem concentrações plasmáticas tóxicas. A utilização de Zynrelef é contraindicada em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3).

#### Hipercalcemia

Foi notificada a ocorrência de aumentos na concentração de potássio sérico, incluindo hipercalcemia, com meloxicam em doentes com diabetes ou a receber um tratamento concomitante que aumenta comprovadamente as concentrações de potássio. O Zynrelef deve apenas ser utilizado em doentes com hipercalcemia caso os benefícios prevaleçam sobre os riscos.

#### Condrólise

Foi notificada a ocorrência pós-comercialização de condrólise em doentes a receber perfusão intra-articular pós-operatória contínua de anestésicos locais. A maioria das notificações recebidas sobre casos de condrólise envolveu a articulação do ombro. Devido à existência de vários fatores contribuintes e inconsistências na literatura científica relativamente ao mecanismo de ação, não se estabeleceu uma relação de causalidade. A perfusão intra-articular contínua de Zynrelef deve ser evitada.

#### Compromisso da cicatrização da ferida

Foi observado compromisso da cicatrização da ferida em doentes após exostosectomia (ver secção 4.8). Para espaços pequenos e confinados, evite a administração de volume em excesso (ver secção 4.2).

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

#### Bupivacaína

A bupivacaína deve ser utilizada com precaução em doentes a receber outros anestésicos locais ou substâncias ativas estruturalmente relacionadas com os anestésicos locais de tipo amida como, p. ex., certos antiarrítmicos, tais como a lidocaína e mexiletina, uma vez que os efeitos tóxicos sistémicos são aditivos (ver secção 4.4).

#### Meloxicam

*Inibidores da ECA, antagonistas da angiotensina-II*

Os AINE podem reduzir o efeito anti-hipertensivo dos inibidores da ECA, antagonistas da angiotensina-II ou betabloqueadores (incluindo o propranolol).

Em doentes idosos, com depleção de volume (incluindo os submetidos a terapêutica diurética) ou compromisso renal, a coadministração de um AINE com inibidores da ECA ou antagonistas da angiotensina-II pode resultar na deterioração da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, que é geralmente reversível.

Os doentes a receber inibidores da ECA, antagonistas da angiotensina-II ou betabloqueadores devem ser monitorizados após o tratamento com Zynrelef para assegurar que se obtém a tensão arterial pretendida. Os doentes idosos, com depleção de volume ou compromisso renal, devem ser monitorizados para detetar sinais de agravamento da função renal (ver secção 4.4).

#### *Diuréticos*

Os doentes a receber diuréticos devem ser monitorizados após o tratamento com Zynrelef para detetar sinais de agravamento da função renal, bem como para assegurar a eficácia diurética, incluindo efeitos anti-hipertensivos.

#### *Lítio*

Foi notificada a ocorrência de aumento dos níveis de lítio no sangue (através da redução da excreção renal de lítio) com a utilização de AINE, podendo atingir valores tóxicos. Não se recomenda a utilização concomitante de lítio e AINE. Caso a utilização de Zynrelef com lítio se considere necessária, os doentes devem ser monitorizados para detetar sinais de toxicidade do lítio após o tratamento com Zynrelef.

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

#### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de Zynrelef em mulheres grávidas.

#### *Bupivacaína*

A quantidade de dados sobre a utilização de bupivacaína em mulheres grávidas é limitada. Os estudos em animais revelaram uma redução na sobrevivência das crias e efeitos embriotóxicos (ver secção 5.3).

#### *Meloxicam*

A inibição da síntese das prostaglandinas poderá afetar adversamente a gravidez e/ou o desenvolvimento embrio-fetal. Os dados de estudos epidemiológicos sugerem um aumento do risco de aborto e de malformação cardíaca e gastrosquise após a utilização de um inibidor da síntese das prostaglandinas no início da gravidez. O risco absoluto de malformação cardiovascular aumentou de menos de 1% para até aproximadamente 1,5%. Considera-se que o risco aumenta com a dose e a duração da terapêutica. Em animais, comprovou-se que a administração de um inibidor da síntese das prostaglandinas resulta em aumento da perda pré- e pós-implantação e letalidade embrio-fetal. Além disso, foi notificado o aumento da ocorrência de várias malformações, incluindo cardiovasculares, em animais que receberam um inibidor da síntese das prostaglandinas durante o período organogénico.

A partir da 20.<sup>a</sup> semana de gravidez e daí em diante, o meloxicam em Zynrelef pode causar oligidrâmnio resultando em disfunção renal do feto. Isto pode ocorrer logo após o tratamento e é geralmente reversível. Adicionalmente, foram notificadas constrições do canal arterial após o tratamento com meloxicam no segundo trimestre, a maioria das quais foram resolvidas após cessação do tratamento. Portanto, durante o primeiro e segundo trimestres de gravidez, não deve ser tomado Zynrelef a menos que claramente necessário. Se Zynrelef for utilizado por uma mulher que esteja a tentar engravidar ou durante o primeiro e segundo trimestres de gravidez, a dose deve ser a mais baixa possível. Deve ser considerada a monitorização pré-natal para oligidrâmnio e constrição do canal arterial durante vários dias após exposição a Zynrelef a partir da 20.<sup>a</sup> semana de gestação.

Durante o terceiro trimestre da gravidez, todos os inibidores da síntese das prostaglandinas podem expor o feto ao seguinte:

- Toxicidade cardiopulmonar (com constrição/fecho prematuro do canal arterial e hipertensão pulmonar).
- Disfunção renal ver acima).

A mãe e o recém-nascido, no fim da gravidez, para:

- Possível prolongamento da duração da hemorragia, um efeito antiagregante, que pode ocorrer mesmo com doses muito baixas.
- Inibição das contrações uterinas, resultando em atraso ou prolongamento do trabalho de parto.

Consequentemente, devido ao componente de meloxicam, o Zynrelef é contraindicado durante o terceiro trimestre da gravidez (ver secção 4.3).

#### Amamentação

A bupivacaína e meloxicam são excretados no leite humano em pequenas quantidades. Com base num estudo clínico, a dose infantil total média estimada de bupivacaína e meloxicam proveniente do leite humano deve ser aproximadamente 0,3% e 1,0%, respetivamente, da dose materna ajustada ao peso.

Contudo, uma vez que os efeitos da exposição da Zynrelef nos recém-nascidos/lactentes é desconhecida, tem de ser tomada uma decisão sobre o início ou a descontinuação da amamentação, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício do Zynrelef para a mulher.

#### Fertilidade

Não foram realizados estudos de avaliação dos efeitos do Zynrelef na fertilidade masculina e feminina.

A utilização de meloxicam pode comprometer a fertilidade de mulheres que estejam a tentar engravidar. No caso de mulheres com dificuldades em engravidar ou possível diagnóstico de infertilidade, o Zynrelef deve ser utilizado apenas se os benefícios prevalecerem sobre os riscos.

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

Os efeitos da bupivacaína sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Zynrelef pode ter um efeito muito ligeiro sobre a função mental e a coordenação, mesmo na ausência de toxicidade manifesta no sistema nervoso central (SNC), e pode comprometer temporariamente a locomoção e o estado de vigília.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais frequente correspondeu a tonturas (15,1%).

#### Tabela com lista de reações adversas

As reações adversas seguintes baseiam-se na experiência decorrente de ensaios clínicos e são apresentadas por classe de sistemas de órgãos e frequência na Tabela 1 abaixo. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. A frequência das reações adversas expressa-se de acordo com as seguintes categorias: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

**Tabela 1: Reações adversas notificadas para o Zynrelef**

| Classe de sistemas de órgãos                               | Muito frequentes | Frequentes                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Doenças do sistema nervoso                                 | Tonturas         | Disgeusia                                                                                                                                                    |
| Cardiopatias                                               |                  | Bradycardia                                                                                                                                                  |
| Vasculopatias                                              |                  | Hipotensão                                                                                                                                                   |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos                 |                  | Odor cutâneo anômalo                                                                                                                                         |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração |                  | Celulite<br>Compromisso da cicatrização*<br>Reação no local da aplicação<br>Edema no local da aplicação<br>Eritema no local da aplicação<br>Edema periférico |

\* O compromisso da cicatrização da ferida, incluindo deiscência da ferida, foi observado em doentes após exostosectomia (um modelo de cirurgia com um espaço pequeno e confinado disponível para a administração do medicamento).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

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

#### **4.9 Sobredosagem**

##### Bupivacaína

As injeções intravasculares acidentais de bupivacaína podem causar reações tóxicas sistémicas imediatas (em poucos segundos a alguns minutos). Em caso de sobredosagem, a toxicidade sistémica ocorre mais tarde (15-60 minutos após a injeção), devido ao aumento mais lento da concentração de anestésico local no sangue.

##### *Toxicidade sistémica aguda*

As reações tóxicas sistémicas envolvem principalmente o SNC e o sistema cardiovascular.

##### *Toxicidade no sistema nervoso central*

A toxicidade no SNC corresponde a uma resposta gradual com sintomas e sinais de gravidade crescente. Os primeiros sintomas são geralmente parestesia circumoral, dormência da língua, atordoamento, hiperacusia, acufenos e perturbações visuais. A disartria, as contrações musculares ou os tremores são mais graves e precedem o início de convulsões generalizadas. Estes sinais não podem ser confundidos com um comportamento neurótico. Subsequentemente, podem ocorrer perda da consciência e convulsões de tipo grande mal, que podem durar de poucos segundos a vários minutos. Na sequência das convulsões, ocorrem rapidamente hipoxia e hipercapnia devido ao aumento da atividade muscular, juntamente com interferência na respiração e possível perda de vias respiratórias funcionais. Em casos graves, pode ocorrer apneia. A acidose, a hipercalemia e a hipoxia aumentam e prolongam os efeitos tóxicos dos anestésicos locais.

A recuperação deve-se à redistribuição do medicamento anestésico local proveniente do sistema nervoso central e subsequente metabolismo e excreção. A recuperação pode ser rápida, salvo se tiverem sido injetadas grandes quantidades de bupivacaína.

##### *Toxicidade no sistema cardiovascular*

Pode verificar-se toxicidade no sistema cardiovascular em casos graves, sendo geralmente precedida por sinais de toxicidade no sistema nervoso central. Em doentes sob sedação intensa ou que receberam um anestésico geral, podem estar ausentes os sintomas prodrômicos no SNC. Podem ocorrer

hipotensão, bradicardia, arritmia e até paragem cardíaca como resultado de concentrações sistémicas elevadas de anestésicos locais mas, em casos raros, ocorreu paragem cardíaca sem efeitos prodrómicos no SNC.

#### *Tratamento da toxicidade aguda*

Caso surjam sinais de toxicidade sistémica aguda, deve-se parar imediatamente a administração de Zynrelef.

Ao primeiro sinal de toxicidade, deve ser administrado oxigénio.

O primeiro passo no controlo das convulsões, bem como em caso de ventilação ou apneia, consiste em assegurar imediatamente a desobstrução das vias respiratórias e ventilação assistida ou controlada com oxigénio e um sistema de administração que permita pressão positiva imediata das vias respiratórias através de máscara. Imediatamente após a implementação destas medidas ventilatórias, deve ser avaliada a adequação da circulação, tendo em consideração que os medicamentos utilizados para tratar convulsões, quando administrados por via intravenosa, têm por vezes um efeito depressivo na circulação. Em caso de persistência das convulsões apesar de um suporte respiratório adequado e se o estado circulatório o permitir, podem-se administrar por via intravenosa pequenos incrementos de um barbitúrico de ação ultrarrápida (como tiopental ou tiamilal) ou uma benzodiazepina (como diazepam). Antes da utilização de anestésicos, o médico deve estar familiarizado com estes medicamentos anticonvulsivos. O tratamento de suporte para a depressão circulatória poderá exigir a administração de fluidos intravenosos e, quando apropriado, de um vasopressor determinado pelo quadro clínico (como efedrina para intensificar a força contrátil do miocárdio).

Na ausência de tratamento imediato, tanto as convulsões como a depressão cardiovascular podem resultar em hipoxia, acidose, bradicardia, arritmias e paragem cardíaca. Se ocorrer paragem cardíaca, devem ser implementadas as medidas padrão de ressuscitação cardiopulmonar.

A intubação endotraqueal, utilizando medicamentos e técnicas familiares para o médico, pode ser indicada após a administração inicial de oxigénio através de máscara, caso haja dificuldade em manter a desobstrução das vias respiratórias ou se for indicado um suporte ventilatório (assistido ou controlado) prolongado.

#### Meloxicam

A experiência com a sobredosagem de meloxicam é limitada.

Os sintomas subsequentes a uma sobredosagem aguda de um AINE limitam-se habitualmente a letargia, sonolência, náuseas, vômitos e epigastria, sendo geralmente reversíveis mediante cuidados de suporte. Pode ocorrer hemorragia gastrointestinal. Podem ocorrer reações anafilatóides na sequência de uma sobredosagem.

Após uma sobredosagem de Zynrelef, os doentes devem ser tratados através de cuidados sintomáticos e de suporte.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Anestésicos, medicamentos usados em anestesia local (amidas), código ATC: ainda não atribuído

#### Mecanismo de ação

O Zynrelef é uma combinação de bupivacaína e meloxicam de dose fixa e libertação prolongada. Durante aproximadamente 72 horas após a sua aplicação no local cirúrgico, o Zynrelef liberta

bupivacaína e meloxicam, que são então absorvidos pelos tecidos circundantes. Considera-se que o meloxicam controla a inflamação de tecidos, normalizando assim o pH e potenciando o efeito da bupivacaína, o que resulta num aumento da analgesia.

A bupivacaína é um anestésico local de tipo amida que exerce efeitos tanto anestésicos como analgésicos. Produz anestesia cirúrgica em doses elevadas, enquanto em doses mais baixas produz bloqueio sensorial (analgesia) com um bloqueio motor menos acentuado.

O meloxicam é um anti-inflamatório não esteroide (AINE) da família oxicam, com propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas. Desconhece-se o seu mecanismo de ação preciso. O meloxicam inibe a biossíntese das prostaglandinas, que se sabe serem mediadoras na inflamação.

### Efeitos farmacodinâmicos

#### *Bupivacaína*

A bupivacaína provoca um bloqueio reversível da propagação de impulsos ao longo das fibras nervosas, impedindo o movimento interior dos iões de sódio através da membrana celular das fibras nervosas. Os canais de sódio da membrana nervosa são considerados recetores das moléculas de anestésicos locais.

Os anestésicos locais podem ter efeitos semelhantes em outras membranas excitáveis como, p. ex., no cérebro e no miocárdio. Caso quantidades excessivas da substância ativa cheguem à circulação sistémica, podem ocorrer sintomas e sinais de toxicidade provenientes dos sistemas nervoso central e cardiovascular.

A toxicidade no sistema nervoso central (ver secção 4.9) geralmente precede os efeitos cardiovasculares, porque essa toxicidade ocorre a concentrações plasmáticas mais baixas. Os efeitos diretos dos anestésicos locais no coração incluem condução lenta, inotropismo negativo e, por fim, paragem cardíaca.

### Eficácia e segurança clínicas

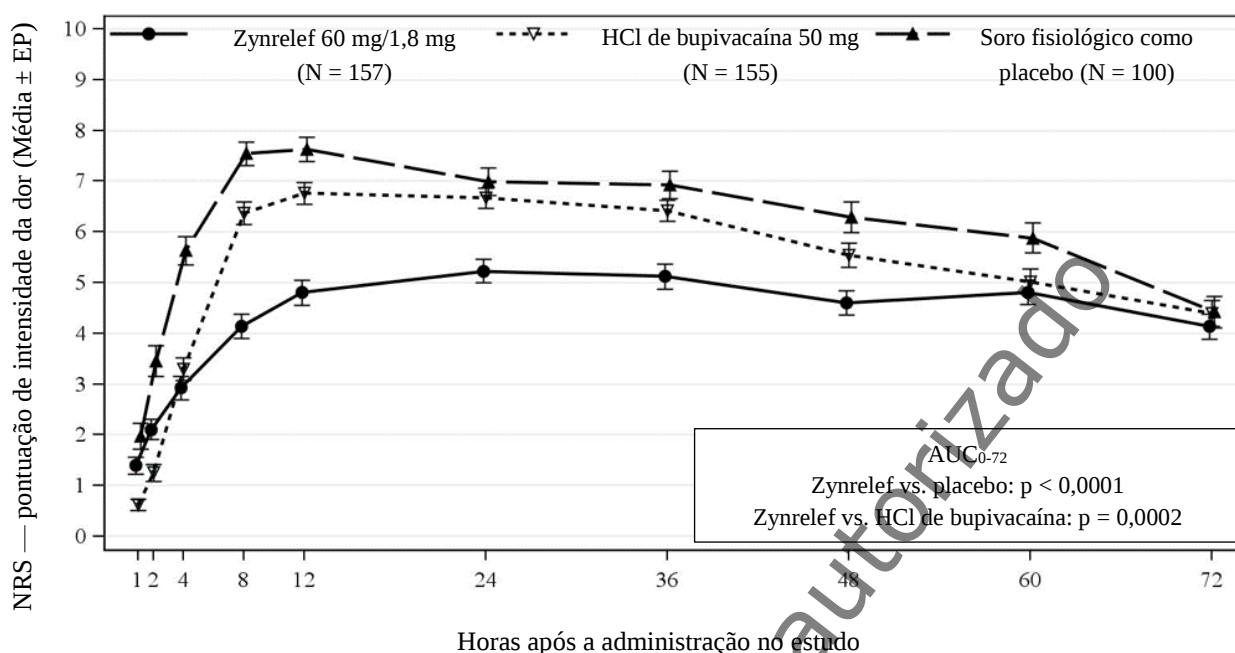
A eficácia do Zynrelef foi avaliada em 2 ensaios clínicos multicêntricos com dupla ocultação, grupos paralelos e controlo ativo e por placebo.

#### *Estudo 301 (exostosectomia)*

Um total de 412 doentes submetidos a exostosectomia unilateral com osteotomia e fixação com um bloqueio de Mayo com lidocaína foram aleatoriamente atribuídos a 1 dos seguintes 3 grupos de tratamento numa proporção de 3:3:2 (respetivamente): Zynrelef 60 mg/1,8 mg, cloridrato de bupivacaína 50 mg ou soro fisiológico como placebo. A média de idades dos doentes foi de 47 anos (intervalo de 18 a 77 anos) e os doentes foram predominantemente mulheres (86%). O Zynrelef foi aplicado diretamente no local cirúrgico no fim do procedimento, após a irrigação e a aspiração finais, mas antes do fecho da incisão. O cloridrato de bupivacaína e o soro fisiológico como placebo foram administrados por injeção e instilação, respetivamente. A intensidade da dor foi classificada pelos doentes numa escala de classificação numérica (*Numeric Rating Scale*, NRS) de 0 a 10 ao longo de 72 horas pós-dose. Não houve nenhum regime programado de medicamentos para a dor no pós-operatório; contudo, permitiu-se que os doentes recorressem a medicamentos de resgate conforme necessário (10 mg de oxycodona por via oral a cada 4 horas, 10 mg de morfina por via IV a cada 2 horas, e/ou 1.000 mg de paracetamol por via oral a cada 6 horas).

Os resultados para o *endpoint* primário e todos os 4 principais *endpoints* secundários foram positivos. O Zynrelef reduziu significativamente a área sob a curva (*Area Under the Curve*, AUC) média das pontuações de intensidade da dor na NRS-A com atividade ao longo de 72 horas após a cirurgia, em comparação tanto com soro fisiológico como placebo (*endpoint* primário) como com HCl de bupivacaína (Figura 1). O Zynrelef também reduziu significativamente o consumo de opioides e aumentou significativamente a proporção de participantes que não necessitaram de nenhuma medicação de resgate correspondente a opioides (“sem opioides”) no pós-operatório (Tabela 2).

**Figura 1: Intensidade média da dor ao longo de 72 horas no Estudo 301 (exostosectomia)**



**Tabela 2: Utilização de opioides ao longo de 72 horas no Estudo 301 (exostosectomia)**

|                                                                     |                                              | <b>Zynrelef<br/>60 mg/1,8 mg<br/>(N = 157)</b> | <b>Cloridrato de<br/>bupivacaína<br/>50 mg<br/>(N = 155)</b> | <b>Soro<br/>fisiológico<br/>como<br/>placebo<br/>(N = 100)</b> |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>Consumo<br/>total de<br/>opioides<sup>a</sup><br/>0-72 horas</b> | Mediana                                      | 13                                             | 18                                                           | 25                                                             |
|                                                                     | Valor de p vs. soro fisiológico como placebo | < 0,0001                                       |                                                              |                                                                |
|                                                                     | Valor de p vs. cloridrato de bupivacaína     | 0,0022                                         |                                                              |                                                                |
| <b>Sem<br/>opioides<br/>0-72 horas</b>                              | n (%)                                        | 45 (29%)                                       | 17 (11%)                                                     | 2 (2%)                                                         |
|                                                                     | Valor de p vs. soro fisiológico como placebo | < 0,0001                                       |                                                              |                                                                |
|                                                                     | Valor de p vs. cloridrato de bupivacaína     | 0,0001                                         |                                                              |                                                                |

<sup>a</sup> Em equivalentes a miligramas de morfina por via intravenosa (*Intravenous Morphine Milligram Equivalents, IV-MME*).

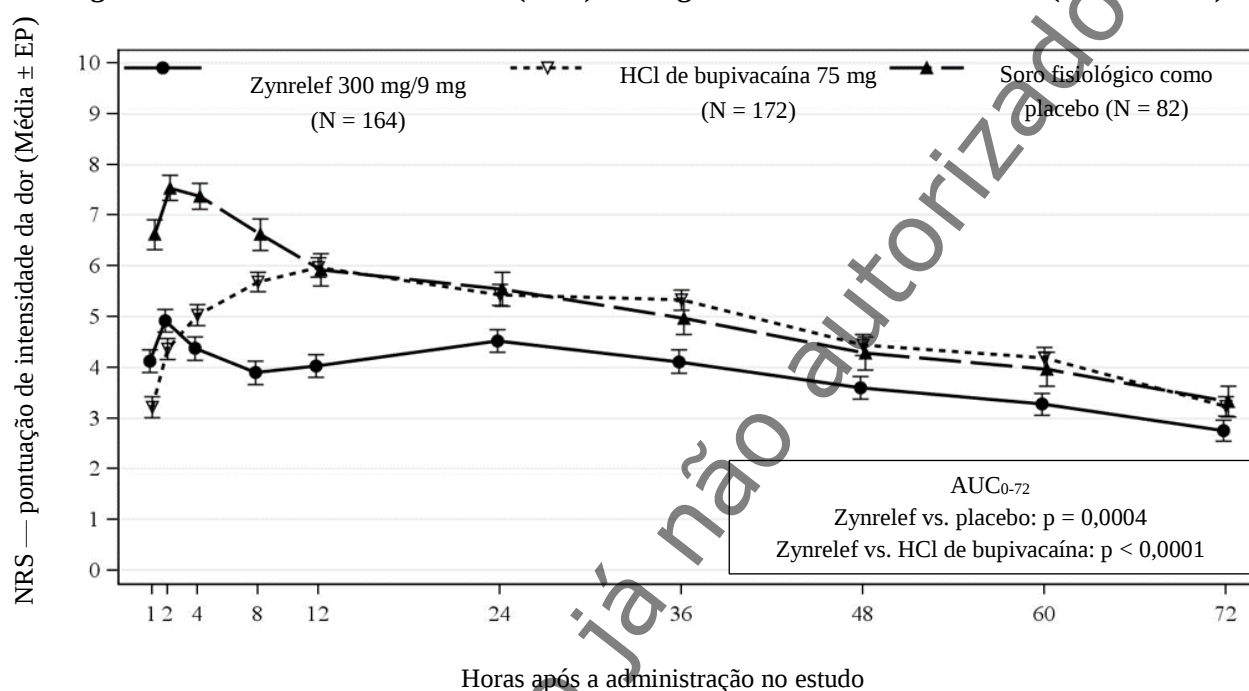
#### Estudo 302 (herniorrafia inguinal)

Um total de 418 doentes submetidos a herniorrafia inguinal com malha sob anestesia geral foram aleatoriamente atribuídos a 1 dos seguintes 3 grupos de tratamento numa proporção de 2:2:1 (respetivamente): Zynrelef 300 mg/9 mg, cloridrato de bupivacaína 75 mg ou soro fisiológico como placebo. A média de idades dos doentes foi de 49 anos (intervalo de 18 a 83 anos) e os doentes foram predominantemente homens (94%). O Zynrelef foi aplicado diretamente no local cirúrgico no fim do procedimento, após a irrigação e a aspiração de cada camada fascial, mas antes do fecho da incisão. O cloridrato de bupivacaína e o soro fisiológico como placebo foram administrados por injeção e instilação, respetivamente. A intensidade da dor foi classificada pelos doentes numa NRS de 0 a 10 ao longo de 72 horas pós-dose. Não houve nenhum regime programado de medicamentos para a dor no pós-operatório; contudo, permitiu-se que os doentes recorressem a medicamentos de resgate conforme

necessário (10 mg de oxicodona por via oral a cada 4 horas, 10 mg de morfina por via IV a cada 2 horas, e/ou 1.000 mg de paracetamol por via oral a cada 6 horas).

Os resultados para o *endpoint* primário e todos os 4 principais *endpoints* secundários foram positivos. O Zynrelef reduziu significativamente a AUC média das pontuações de intensidade da dor na NRS-A com atividade ao longo de 72 horas após a cirurgia, em comparação tanto com soro fisiológico como placebo (*endpoint* primário) como com HCl de bupivacaína (Figura 2). O Zynrelef também reduziu significativamente o consumo de opioides e aumentou significativamente a proporção de participantes “sem opioides” (Tabela 3).

**Figura 2: Intensidade média da dor (NRS) ao longo de 72 horas no Estudo 302 (herniorrafia)**



**Tabela 3: Utilização de opioides ao longo de 72 horas no Estudo 302 (herniorrafia)**

|                                                                     |                                                 | Zynrelef<br>300 mg/9 mg<br>(N = 164) | Cloridrato de<br>bupivacaína<br>75 mg<br>(N = 172) | Soro<br>fisiológico<br>como<br>placebo<br>(N = 82) |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>Consumo<br/>total de<br/>opioides<sup>a</sup><br/>0-72 horas</b> | Mediana                                         | 0                                    | 7                                                  | 11                                                 |
|                                                                     | Valor de p vs. soro fisiológico<br>como placebo | 0,0001                               |                                                    |                                                    |
|                                                                     | Valor de p vs. cloridrato de<br>bupivacaína     | 0,0240                               |                                                    |                                                    |
| <b>Sem opioides<br/>0-72 horas</b>                                  | n (%)                                           | 84 (51%)                             | 69 (40%)                                           | 18 (22%)                                           |
|                                                                     | Valor de p vs. soro fisiológico<br>como placebo | < 0,0001                             |                                                    |                                                    |
|                                                                     | Valor de p vs. cloridrato de<br>bupivacaína     | 0,0486                               |                                                    |                                                    |

<sup>a</sup> Em equivalentes a miligramas de morfina por via intravenosa (*Intravenous Morphine Milligram Equivalents*, IV MME).

#### *Cirurgias não avaliadas com Zynrelef*

A eficácia e a segurança não foram estabelecidas em grandes cirurgias, incluindo cirurgias abdominais, vasculares e torácicas (ver secção 4.4).

## População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Zynrelef em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da dor pós-operatória aguda (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A aplicação local de Zynrelef no local cirúrgico resulta em níveis plasmáticos sistémicos detetáveis de bupivacaína durante 72 horas e meloxicam durante 120 horas. Os níveis plasmáticos sistémicos de bupivacaína após a aplicação de Zynrelef estão correlacionados com a eficácia.

### Absorção

O Zynrelef consiste numa formulação de libertação prolongada de bupivacaína e meloxicam utilizando um sistema de administração de medicamentos polimérico. Após a aplicação de uma dose única de Zynrelef, a bupivacaína e o meloxicam são libertados simultaneamente do polímero durante aproximadamente 3 dias.

Avaliaram-se os parâmetros farmacocinéticos da bupivacaína e do meloxicam do Zynrelef após vários procedimentos cirúrgicos.

A estatística descritiva dos parâmetros farmacocinéticos de doses representativas de Zynrelef em cada estudo é fornecida na Tabela 4.

**Tabela 4: Resumo dos parâmetros farmacocinéticos para bupivacaína e meloxicam após a administração de doses únicas de Zynrelef**

| Componente ativo   | Parâmetro               | Exostosectomia:<br>Zynrelef<br>60 mg/1,8 mg<br>(N = 17) | Herniorrafia:<br>Zynrelef<br>300 mg/9 mg<br>(N = 16) |
|--------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>Bupivacaína</b> | $C_{max}$ (ng/ml)       | 53,6 (32,6)                                             | 271 (147)                                            |
|                    | $t_{max}$ (h)           | 3,00 (1,55-24,08)                                       | 18,22 (3,10-30,28)                                   |
|                    | $AUC_{(0-t)}$ (h×ng/ml) | 1.650 (1.130)                                           | 14.900 (8.470)                                       |
|                    | $AUC_{(inf)}$ (h×ng/ml) | 1.680 (1.190)                                           | 15.300 (8.780)                                       |
| <b>Meloxicam</b>   | $C_{max}$ (ng/ml)       | 25,6 (13,8)                                             | 225 (96,3)                                           |
|                    | $t_{max}$ (h)           | 18,02 (8,13-60)                                         | 53,72 (24,2-96,02)                                   |
|                    | $AUC_{(0-t)}$ (h×ng/ml) | 1.600 (915)                                             | 18.600 (7.860)                                       |
|                    | $AUC_{(inf)}$ (h×ng/ml) | 1.660 (1.050)                                           | 15.500 (NC <sup>a</sup> )                            |

AUC = área sob a curva; NC = não calculado.

Nota: Apresenta-se a média aritmética (desvio-padrão), exceto  $t_{max}$ , no qual se apresenta a mediana (intervalo).

As doses de Zynrelef são indicadas como dose de bupivacaína (mg)/dose de meloxicam (mg).

<sup>a</sup> A fase de eliminação terminal não foi captada num número suficiente de doentes; o DP não foi calculado.

### Distribuição

Depois da libertação de bupivacaína e meloxicam do Zynrelef e respetiva absorção sistémica, a distribuição prevista para a bupivacaína e o meloxicam é a mesma que ocorreria para qualquer solução de cloridrato de bupivacaína ou formulação oral de meloxicam.

### *Bupivacaína*

A bupivacaína apresenta uma depuração plasmática total de 0,58 l/min, um volume de distribuição no estado de equilíbrio de 73 l e uma taxa de extração hepática intermédia de 0,38 após administração por via IV. Liga-se principalmente à alfa-1 glicoproteína ácida com uma ligação plasmática de 96%.

#### *Meloxicam*

O meloxicam liga-se muito fortemente às proteínas plasmáticas, essencialmente à albumina (99%). O meloxicam penetra no líquido sinovial, produzindo concentrações correspondentes a cerca de metade das plasmáticas. O volume de distribuição é baixo, correspondendo em média a 11 l. A variação interindividual é de cerca de 30%-40%.

#### Biotransformação

##### *Bupivacaína*

A bupivacaína é extensamente metabolizada no fígado, predominantemente por hidroxilação aromática para 4-hidroxi-bupivacaína e N-desalquilação para pipecoloxilidida (PPX), ambas mediadas pelo citocromo P450 (CYP) 3A4. As concentrações plasmáticas de PPX e 4-hidroxi-bupivacaína após a administração de bupivacaína são baixas em comparação com o medicamento precursor. Os metabolitos têm uma atividade farmacológica inferior à da bupivacaína.

##### *Meloxicam*

O meloxicam passa por uma biotransformação hepática extensa. Foram identificados quatro metabolitos diferentes do meloxicam na urina, que são todos inativos em termos farmacodinâmicos. O metabolito principal, 5'-carboximeloxicam (60% da dose), forma-se através da oxidação de um metabolito intermédio, 5'-hidroximetilmeloxicam, que também é excretado em menor proporção (9% da dose). Os estudos *in vitro* sugerem que o CYP2C9 desempenha uma função importante nesta via metabólica, juntamente com uma contribuição menor da isoenzima CYP3A4. A atividade de peroxidase do doente é provavelmente responsável pelos outros dois metabolitos, que representam 16% e 4% da dose administrada, respetivamente.

#### Eliminação

Depois da libertação de bupivacaína e meloxicam do Zynrelef e respetiva absorção sistémica, a sua excreção prevista é a mesma que ocorreria com outras formulações de solução de cloridrato de bupivacaína ou formulações orais de meloxicam.

##### *Bupivacaína*

Cerca de 1% de bupivacaína é excretada na urina como medicamento inalterado em 24 horas e aproximadamente 5% como PPX. A semivida terminal aparente média ( $t_{1/2}$ ) da bupivacaína do Zynrelef é de aproximadamente 14 a 15 horas.

##### *Meloxicam*

O meloxicam é excretado predominantemente sob a forma de metabolitos e ocorre em medida igual na urina e nas fezes. Menos de 5% da dose diária é excretada não metabolizada nas fezes, enquanto apenas vestígios do composto precursor são excretados na urina. A semivida terminal aparente média ( $t_{1/2}$ ) do meloxicam do Zynrelef é de aproximadamente 22 a 25 horas. A depuração plasmática total corresponde em média a 8 ml/min.

#### Populações especiais

Depois da libertação de bupivacaína e meloxicam do Zynrelef e respetiva absorção sistémica, os efeitos previstos de compromisso renal e hepática são os mesmos que ocorreriam com outras formulações de bupivacaína e meloxicam.

##### *Compromisso hepático/renal*

A depuração da bupivacaína deve-se quase inteiramente ao metabolismo hepático e é mais sensível às alterações na função enzimática hepática intrínseca do que à perfusão hepática.

Nem o compromisso hepático, nem o compromisso renal, ligeiro ou moderado, tem um efeito substancial na farmacocinética do meloxicam. No caso de insuficiência renal grave, o aumento do volume de distribuição pode resultar em concentrações superiores de meloxicam livre (ver secções 4.3 e 4.4).

#### *Idosos*

Após uma dose de meloxicam por via oral, a depuração plasmática média em estado de equilíbrio em participantes idosos foi ligeiramente inferior à comunicada para participantes mais jovens.

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

Os dados não clínicos para o Zynrelef, a bupivacaína ou o meloxicam não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade geral e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Não se encontraram nenhuma evidências de qualquer efeito mutagénico do meloxicam, quer *in vitro* quer *in vivo*. Não se encontrou nenhum risco carcinogénico para o meloxicam em ratos e ratinhos em doses muito superiores às utilizadas clinicamente. Não se realizaram estudos a longo prazo em animais para avaliar os potenciais mutagénico e carcinogénico do Zynrelef e da bupivacaína.

A bupivacaína atravessa a placenta. Em estudos de toxicidade reprodutiva, observaram-se uma redução da sobrevivência das crias de ratos e letalidade embrionária em coelhos com doses de bupivacaína 1,9 ou 2,1 vezes superiores à dose máxima diária recomendada do Zynrelef em seres humanos (com base na superfície corporal total, utilizando a exposição diária máxima para uma pessoa com 60 kg). Um estudo da bupivacaína realizado em macacos-rhesus indicou comportamento pós-natal alterado após a exposição a bupivacaína na altura do nascimento.

Os estudos sobre reprodução em ratos com meloxicam por via oral mostraram uma diminuição das ovulações e a inibição das implantações e efeitos embriotóxicos (aumento das reabsorções) em níveis de doses maternotóxicas iguais a 1 mg/kg e superiores. Os estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos não revelaram teratogenicidade com doses orais de 4 mg/kg em ratos e 80 mg/kg em coelhos. Estes níveis sem efeitos observados foram 7,4 e 295 vezes superiores à exposição diária máxima para o meloxicam do Zynrelef (com base na superfície corporal total, utilizando a exposição diária máxima para uma pessoa com 60 kg). Foi descrita a ocorrência de efeitos fetotóxicos no fim da gestação, comuns a todos os inibidores da síntese das prostaglandinas.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

DETOSU/trietilenoglicol/trietilenoglicol poliglicólico copolimérico  
Triacetina  
Dimetilsulfoxido  
Ácido maleico

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não pode ser misturado com água, solução de cloreto de sódio ou outros medicamentos, porque se tornará demasiado viscoso e difícil de administrar.

O Zynrelef não deve entrar em contacto com solução de iodopovidona.

### **6.3 Prazo de validade**

60 mg/1,8 mg de bupivacaína/meloxicam: 2 anos

200 mg/6 mg de bupivacaína/meloxicam: 3 anos  
400 mg/12 mg de bupivacaína/meloxicam: 3 anos  
Prazo de validade após a primeira abertura: utilizar imediatamente.

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

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e humidade.

Este medicamento deve ser preparado apenas imediatamente antes da utilização.

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

##### 60 mg de bupivacaína/1,8 mg de meloxicam

Um frasco para injetáveis de tipo I de 10 ml, 1 perfurador ventilado de frasco para injetáveis, uma seringa Luer Lock de 3 ml e 1 aplicador Luer Lock.

##### 200 mg de bupivacaína/6 mg de meloxicam

Um frasco para injetáveis de tipo I de 10 ml, 1 perfurador ventilado de frasco para injetáveis, uma seringa Luer Lock de 12 ml e 1 aplicador Luer Lock.

##### 400 mg de bupivacaína/12 mg de meloxicam

Um frasco para injetáveis de tipo I de 20 ml, 1 perfurador ventilado de frasco para injetáveis, duas seringas Luer Lock de 12 ml e 2 aplicadores Luer Lock.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

Deve ser utilizada apenas uma solução límpida sem partículas.

A solução destina-se a uma única utilização. Qualquer solução não utilizada deve ser eliminada.

O exterior do frasco para injetáveis de Zynrelef não é estéril. Tem de se aplicar rigorosamente uma técnica assética durante o manuseamento do medicamento, para assegurar que não ocorre contaminação microbiana. Recomenda-se uma equipa de 2 pessoas para a preparação deste medicamento na sala de operações.

O Zynrelef é uma solução viscosa que deve ser preparada e administrada apenas com os componentes fornecidos no conjunto do procedimento do Zynrelef.

Consultar as instruções de utilização destinadas a profissionais de saúde apresentadas no folheto informativo.

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

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

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

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

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

Data da primeira autorização: 24 de setembro de 2020

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

Medicamento já não autorizado

## **ANEXO II**

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

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

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

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

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

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

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

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

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

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

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

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

Medicamento já não autorizado

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

Medicamento já não autorizado

#### A. ROTULAGEM

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

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml solução de libertação prolongada para feridas  
bupivacaína/meloxicam

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

Cada ml de solução contém 29,25 mg de bupivacaína e 0,88 mg de meloxicam.

Cada frasco para injetáveis fornece uma dose de 60 mg/1,8 mg de bupivacaína/meloxicam.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém também: DETOSU/trietilenoglicol/trietilenoglicol poliglicólico copolímero, triacetina, dimetilsulfóxido, ácido maleico.

Ver folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução de libertação prolongada para feridas

1 x frasco para injetáveis de 10 ml, 1 perfurador ventilado de frasco para injetáveis, 1 seringa Luer Lock e 1 aplicador Luer Lock.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Uso intralesional.

Apenas para uma única utilização.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e humidade.

Preparar imediatamente antes da utilização.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

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

EU/1/20/1478/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

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

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

Código de barras 2D com identificador único incluído.

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

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM DO FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml solução de liberação prolongada para feridas  
bupivacaína/meloxicam

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

Cada ml de solução contém 29,25 mg de bupivacaína e 0,88 mg de meloxicam.

Cada frasco para injetáveis fornece uma dose de 60 mg/1,8 mg de bupivacaína/meloxicam.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução de liberação prolongada para feridas  
1 x frasco para injetáveis de 10 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Uso intralesional.  
Apenas para uma única utilização.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.  
Preparar imediatamente antes da utilização.

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

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

Heron Therapeutics, B.V.

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

EU/1/20/1478/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

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

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

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

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

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

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

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml solução de liberação prolongada para feridas  
bupivacaína/meloxicam  
Uso intralesional

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

60 mg/1,8 mg/dose

**6. OUTROS**

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

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml solução de libertação prolongada para feridas  
bupivacaína/meloxicam

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

Cada ml de solução contém 29,25 mg de bupivacaína e 0,88 mg de meloxicam.

Cada frasco para injetáveis fornece uma dose de 200 mg/6 mg de bupivacaína/meloxicam.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém também: DETOSU/trietilenoglicol/trietilenoglicol poliglicólico copolímero, triacetina, dimetilsulfóxido, ácido maleico.

Ver folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução de libertação prolongada para feridas

1 x frasco para injetáveis de 10 ml, 1 perfurador ventilado de frasco para injetáveis, 1 seringa Luer Lock e 1 aplicador Luer Lock.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Uso intralesional.

Apenas para uma única utilização.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e humidade.

Preparar imediatamente antes da utilização.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

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

EU/1/20/1478/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

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

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

Código de barras 2D com identificador único incluído.

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

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM DO FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml solução de libertação prolongada para feridas  
bupivacaína/meloxicam

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

Cada ml de solução contém 29,25 mg de bupivacaína e 0,88 mg de meloxicam.

Cada frasco para injetáveis fornece uma dose de 200 mg/6 mg de bupivacaína/meloxicam.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução de libertação prolongada para feridas  
1 x frasco para injetáveis de 10 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Uso intralesional.  
Apenas para uma única utilização.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.  
Preparar imediatamente antes da utilização.

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

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

Heron Therapeutics, B.V.

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

EU/1/20/1478/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

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

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

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

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

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

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

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml solução de liberação prolongada para feridas  
bupivacaína/meloxicam  
Uso intralesional

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

200 mg/6 mg/dose

**6. OUTROS**

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

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml solução de libertação prolongada para feridas  
bupivacaína/meloxicam

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

Cada ml de solução contém 29,25 mg de bupivacaína e 0,88 mg de meloxicam.

Cada frasco para injetáveis fornece uma dose de 400 mg/12 mg de bupivacaína/meloxicam.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém também: DETOSU/trietilenoglicol/trietilenoglicol poliglicólico copolimérico, triacetina, dimetilsulfóxido, ácido maleico.

Ver folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução de libertação prolongada para feridas

1 x frasco para injetáveis de 20 ml, 1 perfurador ventilado de frasco para injetáveis, 2 seringas Luer Lock e 2 aplicadores Luer Lock.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Uso intralesional.

Apenas para uma única utilização.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e humidade.

Preparar imediatamente antes da utilização.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

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

EU/1/20/1478/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

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

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

Código de barras 2D com identificador único incluído.

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

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM DO FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml solução de libertação prolongada para feridas  
bupivacaína/meloxicam

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

Cada ml de solução contém 29,25 mg de bupivacaína e 0,88 mg de meloxicam.

Cada frasco para injetáveis fornece uma dose de 400 mg/12 mg de bupivacaína/meloxicam.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução de libertação prolongada para feridas  
1 x frasco para injetáveis de 20 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Uso intralesional.  
Apenas para uma única utilização.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.  
Preparar imediatamente antes da utilização.

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

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

Heron Therapeutics, B.V.

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

EU/1/20/1478/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

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

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

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

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

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

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

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml solução de liberação prolongada para feridas  
bupivacaína/meloxicam  
Uso intralesional

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

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

400 mg/12 mg/dose

**6. OUTROS**

Medicamento já não autorizado

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

**Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml solução de libertação prolongada para feridas**

**Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml solução de libertação prolongada para feridas**

**Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml solução de libertação prolongada para feridas**

bupivacaína/meloxicam

**Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.**

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

### O que contém este folheto:

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

#### 1. O que é Zynrelef e para que é utilizado

O Zynrelef contém os medicamentos bupivacaína e meloxicam.

- A bupivacaína pertence a um grupo de medicamentos denominados anestésicos locais.
- O meloxicam pertence a um grupo de medicamentos denominados anti-inflamatórios não esteroides (AINE).

O Zynrelef será aplicado durante a cirurgia pelo seu médico.

O Zynrelef é utilizado em adultos para reduzir a dor de feridas cirúrgicas de tamanho pequeno a médio após a cirurgia.

#### 2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Zynrelef

**Não lhe pode ser administrado Zynrelef:**

- se está no **último trimestre de gravidez** (a partir das 30 semanas). Ver a secção sobre gravidez;
- se tem **alergia à bupivacaína** e/ou ao **meloxicam** ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se tem **alergia** a outros anestésicos locais da mesma classe da bupivacaína (como a **lidocaína**, **mepivacaína**, **prilocaína**, **levobupivacaína** e **ropivacaína**);
- se alguma vez tiver **apresentado qualquer um dos seguintes sintomas depois de tomar ácido acetilsalicílico, uma substância presente em diversos medicamentos utilizados para aliviar a dor e diminuir a temperatura, bem como para prevenir coágulos sanguíneos, ou outros anti-inflamatórios não esteroides:**
  - pieira, aperto no peito, falta de ar (asma)
  - bloqueio nasal devido a inchaços do revestimento do seu nariz (pólipos nasais)
  - erupções na pele/erupção na pele com pápulas (urticária) ou reações na pele graves
  - inchaço súbito na pele ou mucosas, como inchaço em torno dos olhos, rosto, lábios, boca ou garganta, dificultando possivelmente a respiração (edema angioneurótico)

- durante uma **cirurgia de bypass cardíaco** (cirurgia de bypass coronário por enxerto);
- se tem **insuficiência cardíaca grave**;
- se tem **problemas de fígado graves**;
- se tem **insuficiência renal grave e não está a receber diálise**.

Se não tem a certeza de que qualquer uma das situações referidas acima se aplica a si, fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Zynrelef.

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes da administração de Zynrelef:

- se tiver problemas cardíacos, tiver tido anteriormente um acidente vascular cerebral (AVC) ou pensar que pode haver risco desses problemas, porque medicamentos como o meloxicam presente no Zynrelef podem estar associados a um pequeno aumento do risco de ataque cardíaco (“enfarte do miocárdio”) ou AVC.
- se já tiver tido uma hemorragia no estômago ou trato gastrointestinal, úlcera no estômago ou inflamação do estômago (gastrite), porque medicamentos como o meloxicam presente no Zynrelef podem agravar esses problemas.
- se desenvolver sinais de reação na pele, especialmente nas primeiras semanas após a cirurgia. O seu médico irá monitorizar atentamente as reações na pele e Zynrelef nunca poderá voltar a ser-lhe administrado.
- se tem compromisso renal ou doença renal.
- se tem compromisso hepático ou doença hepática.
- se tem níveis de potássio elevados no seu sangue (hipercalcemia).
- se for submetido a uma cirurgia de joanete, visto que foi observada cicatrização deficiente da ferida em doentes após esta cirurgia. O seu médico deve estar ciente de que deve evitar a administração de um volume excessivo de Zynrelef.

Foi notificada condrólise (destruição da cartilagem) em doentes a receberem uma perfusão intra-articular contínua pós-operatória de anestésicos locais (um dos componentes deste medicamento). O seu médico deve estar ciente de que Zynrelef não se destina à administração por via intra-articular.

Se não tem a certeza de que qualquer uma das situações referidas acima se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de lhe ser administrado Zynrelef.

### Crianças e adolescentes

Não se recomenda a utilização do Zynrelef em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

### Outros medicamentos e Zynrelef

**Informe o seu médico** se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto deve-se ao facto de o Zynrelef poder afetar a forma de ação de alguns medicamentos.

Em particular, **informe o seu médico** ou farmacêutico se estiver a tomar/tiver tomado ou estiver a utilizar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- medicamentos utilizados para tratar batimentos cardíacos irregulares (arritmia), como lidocaína e mexiletina.

O seu médico precisa de ser informado sobre estes medicamentos para conseguir determinar a dose correta de Zynrelef para si.

**Informe também o seu médico** se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- medicamentos para tratar doenças cardíacas e renais (como inibidores da enzima de conversão

- da angiotensina, antagonistas dos recetores da angiotensina ou betabloqueadores);
- qualquer medicamento diurético (“comprimidos para a retenção de líquidos”). O seu médico poderá monitorizar a sua função renal se estiver a tomar diuréticos;
- lítio — utilizado para tratar perturbações do humor.

Se não tiver a certeza sobre qualquer um destes medicamentos, pergunte ao seu médico.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

**Informe o seu médico** imediatamente se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar. O meloxicam, um dos medicamentos no Zynrelef, pode tornar mais difícil engravidar. Se tiver dificuldades em engravidar ou se estiver em processo de diagnóstico da fertilidade, o médico decidirá se o Zynrelef deve ser administrado.

**O Zynrelef não pode ser administrado durante os últimos 3 meses da gravidez pois pode afetar o bebé por nascer ou provocar problemas no parto. Este pode provocar problemas renais e cardíacos no bebé por nascer.** Este pode afetar a sua tendência e a do bebé para ter hemorragias e provocar atraso ou prolongamento do parto. Zynrelef não deve ser administrado durante os primeiros 6 meses da gravidez a menos que estritamente necessário e aconselhado pelo médico. Se necessitar de tratamento durante este período ou enquanto estiver a tentar engravidar, deve ser administrada a dose mais baixa. Se for administrado após a 20.<sup>a</sup> semana da gravidez, Zynrelef pode provocar problemas renais no bebé por nascer que podem conduzir a níveis reduzidos de líquido amniótico que circunda o bebé (oligoidrâmnio) ou estreitamento de um vaso sanguíneo (canal arterial) no coração do bebé. Se necessitar de tratamento, o seu médico pode recomendar monitorização adicional. O Zynrelef não é recomendado durante a amamentação.

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

O Zynrelef pode ter um ligeiro efeito na sua função mental e na coordenação, podendo comprometer temporariamente a sua locomoção e o estado de vigilância. Depois de lhe administrarem Zynrelef, não deve conduzir nem utilizar ferramentas ou máquinas até que esses efeitos desapareçam.

### **3. Como lhe será administrado Zynrelef**

O Zynrelef será aplicado durante a cirurgia pelo seu médico.

O seu médico irá determinar a dose correta para si, dependendo do tipo da cirurgia que será realizada.

O seu médico poderá decidir reduzir a dose se for uma pessoa idosa.

O seu médico irá assegurar que tem a quantidade correta de medicação para alívio da dor em todos os momentos.

### **Se lhe foi administrado mais Zynrelef do que deveria**

Os efeitos indesejáveis graves decorrentes da administração de demasiado Zynrelef necessitam de um tratamento especial e o médico responsável pelo seu tratamento tem formação para lidar com essas situações.

**Procure assistência médica assim que possível** se sentir qualquer um destes sinais precoces da administração de demasiado Zynrelef:

- tonturas ou atordoamento;
- dormência nos lábios e à volta da boca;
- dormência na língua;
- problemas de audição;
- problemas de visão.

Os efeitos indesejáveis mais graves decorrentes da administração de demasiado Zynrelef incluem problemas na fala, contrações musculares, tremores, estremecimento, ataques (convulsões) e perda de consciência. Em caso de ocorrência de qualquer um, **procure assistência médica imediatamente**.

#### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

##### **Efeitos indesejáveis importantes a ter em atenção:**

Os efeitos indesejáveis comunicados nos estudos clínicos para doentes tratados com Zynrelef foram os seguintes:

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

- tonturas

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

- batimento cardíaco anormalmente lento;
- tensão arterial baixa;
- odor corporal desagradável;
- infeção da pele (celulite);
- cicatrização anómala, incluindo reabertura da ferida, no local da cirurgia de joanete;
- inchaço, vermelhidão, calor ou infeção no local da cirurgia;
- inchaço na parte inferior das pernas ou nas mãos;
- alteração do paladar.

##### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

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

#### 5. Como conservar Zynrelef

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e humidade.

O seu médico ou o hospital normalmente conservará o Zynrelef e é responsável pela qualidade do medicamento quando tiver sido aberto, se não for utilizado imediatamente. O medicamento deve ser examinado visualmente antes de ser utilizado. A solução deve ser utilizada apenas se estiver límpida e praticamente livre de partículas e se o recipiente não estiver danificado. O seu médico deitará fora o medicamento da forma apropriada.

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

##### **Qual a composição de Zynrelef**

- As substâncias ativas são a bupivacaína e o meloxicam. Cada ml de solução contém 29,25 mg de bupivacaína e 0,88 mg de meloxicam.
- Zynrelef solução de libertação prolongada para feridas é fornecido nas seguintes doses:
  - 60 mg/1,8 mg de bupivacaína/meloxicam.
  - 200 mg/6 mg de bupivacaína/meloxicam.
  - 400 mg/12 mg de bupivacaína/meloxicam.
- Os outros componentes são DETOSU/trietilenoglicol/trietilenoglicol poliglicólico copolimérico, triacetina, dimetilsulfóxido e ácido maleico.

### **Qual o aspeto de Zynrelef e conteúdo da embalagem**

O Zynrelef é uma solução de libertação prolongada para feridas para uso intralesional (aplicação em local cirúrgico). É uma solução límpida, amarela a amarela-pálida.

Cada embalagem de Zynrelef contém 1 x frasco para injetáveis de vidro de 10 ml para uma única utilização ou 1 x frasco para injetáveis de vidro de 20 ml para uma única utilização, dentro de uma embalagem individual, e componentes estéreis embalados individualmente para a preparação e a administração:

- 60 mg de bupivacaína e 1,8 mg de meloxicam: um frasco para injetáveis unidose de 10 ml, 1 perfurador ventilado de frasco para injetáveis, uma seringa Luer Lock de 3 ml e 1 aplicador Luer Lock.
- 200 mg de bupivacaína e 6 mg meloxicam: um frasco para injetáveis unidose de 10 ml, 1 perfurador ventilado de frasco para injetáveis, uma seringa Luer Lock de 12 ml e 1 aplicador Luer Lock.
- 400 mg de bupivacaína e 12 mg de meloxicam: um frasco para injetáveis unidose de 20 ml, 1 perfurador ventilado de frasco para injetáveis, duas seringas Luer Lock de 12 ml e 2 aplicadores Luer Lock.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

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

### **Fabricante**

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

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

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

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

### **INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO PARA O ZYNRELEF**

1. O Zynrelef destina-se apenas a administração de dose única.

2. O Zynrelef é fornecido na forma de conjunto do procedimento que consiste num frasco para injetáveis de vidro unidose e nos seguintes componentes estéreis: seringa(s) Luer Lock, um perfurador ventilado de frasco para injetáveis e aplicador(es) Luer Lock.
3. O Zynrelef é uma solução viscosa que deve ser preparada e administrada apenas com os componentes fornecidos no conjunto do procedimento do Zynrelef.
4. O conteúdo do frasco para injetáveis do Zynrelef é estéril. O exterior do frasco para injetáveis não é estéril. Tem de se aplicar rigorosamente uma técnica assética durante o manuseamento do medicamento, para assegurar que não ocorre contaminação microbiana.

### Preparação

Estão disponíveis os seguintes 3 conjuntos do procedimento para o Zynrelef:

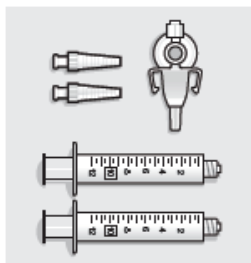
| Apresentação do medicamento                                                          | Tamanho da seringa | Número de seringas | Volume a extrair por seringa <sup>a</sup> | Volume administrado |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------------------------------|---------------------|
| Solução de 60 mg/1,8 mg de bupivacaína/meloxicam num frasco para injetáveis de 10 ml | 3 ml               | 1                  | 2,3 ml                                    | 2,0 ml              |
| Solução de 200 mg/6 mg de bupivacaína/meloxicam num frasco para injetáveis de 10 ml  | 12 ml              | 1                  | 7 ml                                      | 6,7 ml              |
| Solução de 400 mg/12 mg de bupivacaína/meloxicam num frasco para injetáveis de 20 ml | 12 ml              | 2                  | 7 ml (14 ml no total)                     | 13,5 ml             |

<sup>a</sup> O volume extraído inclui o volume retido no aplicador Luer Lock.

## Instruções para preparação e administração

Recomenda-se uma equipa de 2 pessoas para a preparação deste medicamento na sala de operações: uma **estéril** (destacado a azul) e uma **não estéril** (destacado a verde).

### 1. Preparar os componentes



#### ESTÉRIL

Abra todos os componentes no campo estéril.

*Nota: Prepare todas as seringas fornecidas no conjunto.*

**Não** substitua nenhum dos componentes.

### 2. Preparar o frasco para injetáveis



#### NÃO ESTÉRIL

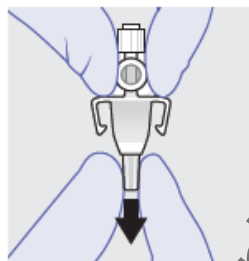
A) Retire a cápsula de fecho do frasco para injetáveis e coloque-o numa superfície estável não estéril.

B) Limpe o septo com um toalhete de álcool.

C) Segure o frasco para injetáveis na respetiva posição para a pessoa estéril introduzir seguramente o perfurador ventilado de frasco para injetáveis.

**Não** retire a rolha nem tente verter o conteúdo do frasco para injetáveis.

### 3. Remover a bainha protetora

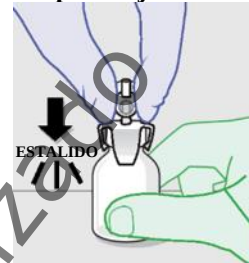


#### ESTÉRIL

A) Retire a bainha protetora azul do perfurador ventilado de frasco para injetáveis.

B) Retire a cápsula de fecho Luer.

### 4. Encaixar o perfurador ventilado de frasco para injetáveis



#### ESTÉRIL

Empurre o perfurador através do septo do frasco para injetáveis até encaixar na devida posição com um “estalido”.

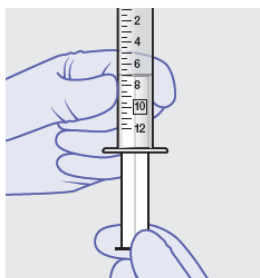
Segure o perfurador ventilado de frasco para injetáveis pelo gargalo do adaptador, para manter a esterilidade do perfurador ventilado de frasco para injetáveis e da pessoa estéril.

#### NÃO ESTÉRIL

Segure o frasco para injetáveis na respetiva posição enquanto a pessoa estéril encaixa o perfurador.

*Nota: Recomenda-se que isto seja realizado numa superfície plana e firme.*

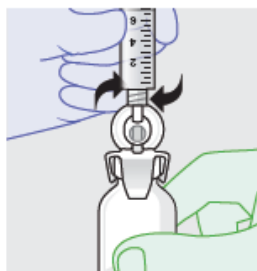
#### 5. Preparar a seringa



#### ESTÉRIL

Encha a seringa com a mesma quantidade de ar do que a quantidade de medicamento que planeia extrair. O ar da seringa será introduzido no frasco para injetáveis no passo 7, depois de o frasco para injetáveis ser invertido e o medicamento encher o gargalo do frasco para injetáveis.

#### 6. Preparar a extração



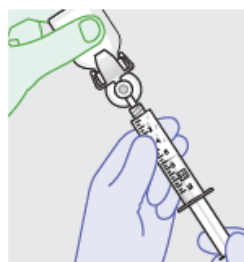
#### ESTÉRIL

Encaixe a seringa cheia de ar no perfurador ventilado de frasco para injetáveis.  
*Nota: Evite empurrar ou deslocar a haste do êmbolo para cima e para baixo em qualquer momento durante o processo de extração.*

#### NÃO ESTÉRIL

Segure o frasco para injetáveis na respetiva posição até que a seringa esteja encaixada.

#### 7. Extrair o medicamento



#### ESTÉRIL

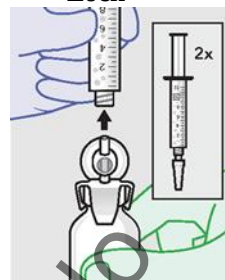
- Inverta o frasco para injetáveis utilizando a seringa.
- Aguarde que o medicamento encha o gargalo do frasco para injetáveis.
- Introduza ar no frasco para injetáveis e aguarde que a bolha de ar suba.
- Extraia o medicamento para dentro da seringa. É normal que haja pequenas bolhas de ar na seringa.

*Nota: O medicamento é muito espesso. Poderá demorar alguns minutos a extrair.*

#### NÃO ESTÉRIL

Pode ajudar a pessoa estéril a inverter o frasco para injetáveis, se necessário, segurando o frasco para injetáveis não estéril.

#### 8. Encaixar o aplicador Luer Lock



#### ESTÉRIL

- Volte a colocar o frasco para injetáveis numa superfície não estéril.
- Retire a seringa do frasco para injetáveis e encaixe o aplicador Luer Lock.
- Coloque a seringa numa superfície estéril.
- (se necessário) Repita os passos 5–8 com a segunda seringa.

#### NÃO ESTÉRIL

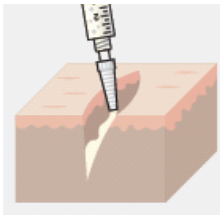
Segure o frasco para injetáveis na respetiva posição para encaixar a segunda seringa, se necessário.

Este medicamento deve ser preparado apenas imediatamente antes da utilização. Este medicamento não pode ser preparado e conservado antecipadamente em relação à utilização.

**Instruções para administração — estas informações devem ser lidas antes de utilizar o medicamento pela primeira vez. O Zynrelief deve ser administrado apenas com a seringa e o aplicador Luer Lock fornecidos no conjunto do procedimento.**

- O Zynrelief é aplicado sem agulha no local cirúrgico a seguir à irrigação e aspiração finais e antes da sutura. Caso se trate de várias camadas de tecidos, o Zynrelief é aplicado apenas após a irrigação e aspiração finais de cada camada, antes do fecho da incisão.
- Utilizando o aplicador Luer Lock encaixado na seringa, aplique o Zynrelief nos tecidos no local cirúrgico que poderiam provocar dor.

3. Utilize uma quantidade suficiente para cobrir os tecidos. No caso de espaços pequenos, assegure-se de que não há uma quantidade excessiva que possa sair do local durante o fecho. Limpe o excesso de Zynrelef da pele antes ou durante o fecho da ferida.



4. Aplique o Zynrelef apenas nas camadas de tecidos sob a incisão na pele e não diretamente na pele.
5. A quantidade necessária de Zynrelef depende da área cirúrgica de tecido a tratar. O volume máximo de dose total corresponde a aproximadamente 14 ml. O Zynrelef espalha-se facilmente e abrange uma área grande.
6. O Zynrelef não degrada as suturas. Ao atar nós com suturas monofilamento, o contacto com Zynrelef pode afrouxar ou desapertar nós devido à viscosidade de Zynrelef. Minimize a administração de Zynrelef perto da linha de incisão e limpe o excesso de Zynrelef da pele antes de suturar. Recomenda-se a utilização de três ou mais nós terminando num nó de múltipla laçada (por exemplo, um nó de cirurgião) com suturas monofilamento. Considere suturas trançadas ou dentadas, especialmente para o fecho de camadas mais profundas.

### **Eliminação**

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

**ANEXO IV**  
**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS**  
**DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento já não autorizado

## **Conclusões científicas**

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para bupivacaína/meloxicam, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis para a utilização de bupivacaína / meloxicam durante a lactação, com base nos resultados do estudo HTX-011-220 (que mostram que a bupivacaína / meloxicam são excretados no leite materno durante 6 a 8 dias) e as informações sobre a utilização durante a gravidez, com base no parecer do PRAC para medicamentos que contêm AINE (EMA/CMDh/642745/2022), o PRAC considera que as informações do medicamento devem ser reforçadas em conformidade. O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

## **Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

Com base nas conclusões científicas relativas a bupivacaína/meloxicam, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) bupivacaína/meloxicam se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.

Medicamento já não autorizado