

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^PZYNRELEF®

Solution de bupivacaïne et de méloxicam à libération prolongée

Solution à libération prolongée, bupivacaïne à 29,25 mg/mL et méloxicam à 0,88 mg/mL, instillation
Contient du chlorhydrate de bupivacaïne équivalent à 32,95 mg/mL de bupivacaïne et 0,88 mg/mL de
méloxicam

Formulé avec du TEG-POE, de la triacétine, du diméthyl sulfoxyde et de l'acide maléique
ZYNRELEF (bupivacaïne/méloxicam), 400 mg/12 mg dans 14 mL, 300 mg/9 mg dans 10,5 mL,
200 mg/6 mg dans 7 mL, 60 mg/1,8 mg dans 2,3 mL

Pour l'instillation d'une plaie chirurgicale

Stérile

Analgésique local

Heron Therapeutics, Inc.
San Diego, Californie 92121, États-Unis

Date d'approbation initiale :
16 mars 2022

Date de la dernière révision :
1er juin 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 268374

ZYNRELEF® est une marque déposée de **Heron Therapeutics, Inc.**

© 2022-2023 **Heron Therapeutics, Inc.** Tous droits réservés.

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.3 Préparation	6
4.4 Administration	7
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières	16
7.1.1 Femmes enceintes	16
7.1.2 Allaitement.....	17
7.1.3 Enfants	17
7.1.4 Personnes âgées	18
8 EFFETS INDÉSIRABLES	18
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	18
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	18
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	20
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives	21
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	21
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	21

9.3	Interactions médicament-comportement	21
9.4	Interactions médicament-médicament	21
9.5	Interactions médicament-aliment	24
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	24
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	24
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
10.1	Mode d'action.....	25
10.2	Pharmacodynamie	25
10.3	Pharmacocinétique	26
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	31
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	32
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	32
14	ESSAIS CLINIQUES.....	33
14.1	Essais cliniques par indication	33
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	38
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	39
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	40

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ZYNRELEF est indiqué pour l'instillation dans la plaie chirurgicale en cas d'analgésie postopératoire après les interventions chirurgicales suivantes : exostosectomie, herniorrhaphie inguinale ouverte et arthroplastie totale du genou.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : l'innocuité et l'efficacité de ZYNRELEF dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : bien que les preuves tirées des études cliniques et de l'expérience laissent croire qu'il n'y a aucune différence globale quant à l'innocuité ou à l'efficacité observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes, les patients âgés doivent recevoir des doses plus faibles en fonction de leur âge et de leur état physique, y compris en cas d'une diminution de la fonction rénale, lors de la sélection de la dose (voir les sections [4.1 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Considérations posologiques](#), [7.1.4 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Personnes âgées](#) et [10.3 PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

ZYNRELEF est contre-indiqué :

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité à la bupivacaïne, au méloxicam ou à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section [6 « FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE »](#).
- Chez les patientes subissant un bloc paracervical en obstétrique. L'emploi de cette technique avec d'autres anesthésiques locaux a produit une bradycardie et la mort chez certains fœtus (voir la section [7.1.1 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Femmes enceintes](#)).
- Au troisième trimestre de grossesse (voir la section [7.1.1 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Femmes enceintes](#)).
- Chez les patients subissant un pontage aortocoronarien (PAC) (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Troubles cardiovasculaires](#)).
- Chez les patients ayant des antécédents d'asthme, d'urticaire ou d'autres réactions de type allergique après avoir pris de l'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Des réactions anaphylactiques graves, parfois mortelles, aux AINS ont été signalées chez de tels patients (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système respiratoire et Sensibilité/résistance](#)).
- Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Systèmes hépatique/biliaire/pancréatique](#)).
- Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave traitée par dialyse. Chez les patients

atteints d'une insuffisance rénale grave non traitée par dialyse (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système rénal](#)).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Événements thrombotiques et cardiovasculaires

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) augmentent le risque d'événements thrombotiques et cardiovasculaires graves, y compris d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral, qui peuvent être mortels. Ce risque peut survenir tôt dans le traitement et peut augmenter avec la durée d'utilisation (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Saignement, ulcération et perforation gastro-intestinaux

- Les AINS entraînent une augmentation du risque d'événements indésirables gastro-intestinaux (GI) graves, y compris de saignement, d'ulcération et de perforation de l'estomac ou des intestins, qui peuvent être mortels. Ces événements peuvent survenir à tout moment pendant l'utilisation et sans symptômes avant-coureurs. Les patients âgés et les patients ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal et/ou de saignements GI sont plus susceptibles de présenter des événements GI graves (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- ZYNRELEF est destiné à une administration à dose unique seulement. Une utilisation répétée pour la même intervention chirurgicale n'est pas recommandée dans les 18 jours suivant l'administration de ZYNRELEF.
- ZYNRELEF doit être administré par du personnel qualifié dans un environnement adéquatement équipé afin de pouvoir traiter rapidement les patients qui présentent des signes et des symptômes de toxicité neurologique ou cardiaque.
- L'utilisation de ZYNRELEF doit être intégrée à un protocole de prise en charge de la douleur périopératoire multimodale spécifique au type d'intervention chirurgicale.
- ZYNRELEF a été étudié principalement chez des patients ayant subi des interventions chirurgicales particulières sous anesthésie générale, sédation consciente ou soins anesthésiques surveillés. Il a également été étudié chez certains patients sous rachianesthésie et sous anesthésie par petits blocs nerveux.
- Les effets toxiques des anesthésiques locaux, et de ceux utilisés pendant la période périopératoire, sont additifs. L'exposition à la bupivacaïne reste élevée pendant les 96 heures suivant l'administration de ZYNRELEF. La prudence est de mise si d'autres anesthésiques locaux sont utilisés avant, pendant ou après l'administration de ZYNRELEF.
- Éviter l'administration intravasculaire accidentelle de ZYNRELEF. Des convulsions et un arrêt cardiaque sont survenus après une injection intravasculaire accidentelle de bupivacaïne et d'autres produits contenant de l'amide.

- La bupivacaïne, le méloxicam et leurs métabolites sont excrétés par les reins. Aucune modification posologique de ZYNRELEF n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée (voir la section [10.3 PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique](#)). L'utilisation de ZYNRELEF chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave non traitée par dialyse est contre-indiquée de même que son utilisation chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave traitée par dialyse n'est pas recommandée (voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Les anesthésiques locaux de type amide et le méloxicam sont principalement métabolisés dans le foie. Aucune modification posologique de ZYNRELEF n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée. Les patients doivent être surveillés pour déceler tout signe d'aggravation de la fonction hépatique (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10.3 PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique](#)). L'utilisation de ZYNRELEF chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave est contre-indiquée (voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- ZYNRELEF n'est pas recommandé pour ces types d'analgésies :
 - Analgésie épidurale
 - Analgésie intrathécale
 - Utilisation intravasculaire ou intra-articulaire
 - Blocs régionaux

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La dose de ZYNRELEF dépend de la taille du site opératoire et du volume requis pour recouvrir les tissus touchés dans le site opératoire.

Voici la dose unique recommandée de ZYNRELEF :

- Exostosectomie : jusqu'à 2,3 mL (bupivacaïne à 60 mg/méloxicam à 1,8 mg)
- Herniorrhaphie inguinale ouverte : jusqu'à 10,5 mL (bupivacaïne à 300 mg/méloxicam à 9 mg)
- Arthroplastie totale du genou : jusqu'à 14 mL (bupivacaïne à 400 mg/méloxicam à 12 mg)

La dose totale maximale est de 400 mg de bupivacaïne/12 mg de méloxicam (14 mL).

D'autres anesthésiques locaux peuvent être utilisés avant, pendant ou après l'application de ZYNRELEF. Lors de l'utilisation de ZYNRELEF avec d'autres anesthésiques locaux, l'exposition globale aux anesthésiques locaux doit être prise en compte pendant 96 heures (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Les patients âgés, affaiblis et gravement malades doivent recevoir des doses plus faibles en fonction de leur âge et de leur état physique.

L'innocuité et l'efficacité de ZYNRELEF n'ont pas été établies dans le cadre d'interventions chirurgicales de sites hautement vascularisés, telles que les interventions intrathoraciques, les interventions de grande envergure à plusieurs niveaux de la colonne vertébrale et les interventions à la tête et au cou. ZYNRELEF ne doit pas être utilisé pour ces interventions.

4.3 Préparation

- ZYNRELEF est fourni sous forme de trousse d'intervention comprenant un flacon de verre à dose

unique et les composants stériles suivants : seringue(s) Luer-Lok, perforateur de flacon avec prise d'air, applicateur(s) Luer-Lok et capuchon(s). Consulter le mode d'emploi de ZYNRELEF inclus dans la trousse d'intervention pour obtenir les instructions d'administration complètes avec des illustrations.

- Le contenu du flacon de ZYNRELEF est stérile. L'extérieur du flacon n'est pas stérile. Suivre les procédures d'utilisation normalisées de votre établissement concernant la préparation aseptique et stérile.
- ZYNRELEF est une solution visqueuse qui ne doit être préparée et administrée qu'avec les composants fournis dans la trousse d'intervention ZYNRELEF.
- Chaque flacon de ZYNRELEF contient un excédent pour compenser les quantités résiduelles qui restent dans le flacon, le perforateur de flacon avec prise d'air, l'applicateur Luer-Lok et la ou les seringue(s) Luer-Lok pendant le prélèvement et l'administration.
- N'appliquer ZYNRELEF qu'avec l'applicateur fourni après l'irrigation finale et l'aspiration de chaque couche avant la suture, si plusieurs couches de tissu sont touchées.
- ZYNRELEF se propage rapidement dans la plaie chirurgicale. Les volumes indiqués devraient être suffisants pour les interventions chirurgicales spécifiées.
- Lorsque ZYNRELEF entre en contact avec l'humidité des tissus, il devient plus visqueux, ce qui lui permet de rester en place.
- Lors de l'utilisation de ligatures monofilaments, il est recommandé de faire trois nœuds ou plus (y compris au moins un nœud de chirurgien), car un nœud simple peut se desserrer ou se dénouer au contact de ZYNRELEF. ZYNRELEF ne dégrade pas les sutures.

Étapes de préparation : consulter le mode d'emploi pour obtenir de plus amples renseignements sur la préparation de ZYNRELEF pour l'administration.

1. Inspecter visuellement le flacon de ZYNRELEF pour déceler la présence de particules ou d'une décoloration, auquel cas le flacon doit être jeté.
2. Préparer le flacon pour le remplissage de la ou des seringue(s) en fixant le perforateur de flacon avec prise d'air sur celle-ci. Préparer la seringue en la remplissant d'air, puis la fixer au perforateur de flacon avec prise d'air.
3. Retourner le flacon pour permettre au produit de remplir le col de celle-ci, puis pousser de l'air dans le flacon. Aspirer la dose de ZYNRELEF dans la seringue. (Le volume de la dose tient compte du volume « retenu » dans les composants.)
4. Pour plus d'une seringue, répéter les étapes 1 à 3.
5. Si le produit est préparé avant l'intervention chirurgicale, il est possible d'utiliser un capuchon de seringue pour protéger cette dernière jusqu'au moment de l'application.
6. Avant l'administration, retirer le capuchon de la seringue et fixer l'applicateur Luer-Lok.

4.4 Administration

Directives d'administration

Avant l'administration, retirer le capuchon de la seringue et fixer l'applicateur Luer-Lok en forme de cône à la seringue.

1. À l'aide de l'applicateur Luer-Lok en forme de cône fixé à la seringue, appliquer ZYNRELEF sur les tissus après l'irrigation finale et l'aspiration et avant de suturer le site opératoire, comme suit :

- a. Pour une exostosectomie, appliquer ZYNRELEF sur les extrémités proximale et distale de la plaie (c.-à-d. au-delà de la réparation osseuse).
 - b. Pour une herniorrhaphie inguinale ouverte, fermer le péritoine (le cas échéant), puis appliquer ZYNRELEF au-dessus et en dessous de la réparation fasciale.
 - c. Pour l'arthroplastie totale du genou, appliquer ZYNRELEF directement sur la capsule articulaire, les tissus antéromédiaux et le périoste ainsi que sur les tissus antérolatéraux et le périoste après la mise en place des composants.
2. Utiliser une quantité suffisante pour recouvrir les tissus. Pour les petits sites, il faut s'assurer qu'aucun excédant ne sorte de la plaie pendant la fermeture. L'excédant de ZYNRELEF sur la peau doit être essuyé pour réduire l'irritation de la peau.
 3. Appliquer ZYNRELEF uniquement sur les couches de tissu sous l'incision cutanée et non directement sur la peau.

Considérations sur la compatibilité

- Il n'est pas nécessaire de diluer ZYNRELEF pour assurer son efficacité.
 - Il ne faut pas mélanger ZYNRELEF avec de l'eau, une solution saline ou d'autres anesthésiques locaux, car le produit deviendra très visqueux et difficile à administrer.
- Lorsqu'un antiseptique topique comme la povidone iodée (p. ex., Betadine®) est appliqué, il faut laisser le site sécher avant d'administrer un anesthésique local, y compris ZYNRELEF, dans le site.

ZYNRELEF est compatible avec ce qui suit :

- Seringue(s), applicateur(s) Luer-Lok, perforateur de flacon avec prise d'air et capuchon(s) fournis dans la trousse d'intervention
- Matériaux de la maille chirurgicale : polypropylène (Prolene®), Gore-Tex et polyester
- Membranes en silicone
- Ciment osseux
- Alliages métalliques utilisés dans les implants chirurgicaux

5 SURDOSAGE

On ne dispose d'aucune donnée sur le surdosage par ZYNRELEF. Les résultats liés aux substances actives individuelles sont énumérés ci-dessous.

Bupivacaïne

Tableau clinique

Les urgences aiguës liées aux anesthésiques locaux sont généralement liées à des concentrations plasmatiques élevées observées lors de l'usage thérapeutique d'anesthésiques locaux (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Si celles-ci ne sont pas traitées immédiatement, les effets directs de la bupivacaïne peuvent causer des convulsions accompagnées simultanément d'hypoxie, d'hypercapnie et d'acidose ainsi que d'une dépression myocardique. Ces symptômes peuvent entraîner des arythmies cardiaques, une bradycardie, une asystole, une fibrillation ventriculaire ou un arrêt cardiaque. Des anomalies respiratoires, y compris l'apnée, peuvent survenir. En cas d'arrêt cardiaque, des efforts de réanimation prolongés peuvent être nécessaires pour obtenir une issue favorable.

Prise en charge

La première étape de la prise en charge des réactions toxiques générales consiste à veiller immédiatement à l'instauration et au maintien de la perméabilité des voies respiratoires et d'une ventilation assistée ou contrôlée efficace avec de l'oxygène pur par le biais d'un système d'administration capable de fournir une pression positive expiratoire immédiate à l'aide d'un masque. L'intubation endotrachéale, en utilisant des médicaments et des techniques connus du clinicien, peut être indiquée après l'administration initiale d'oxygène par masque si des difficultés sont rencontrées dans le maintien de la perméabilité des voies respiratoires ou si une assistance ventilatoire prolongée (assistée ou contrôlée) est indiquée. Au besoin, utiliser des médicaments pour prendre en charge les convulsions. Une dose d'une benzodiazépine par bolus intraveineux contrecarre la stimulation du système nerveux central (SNC) liée à ZYNRELEF. Immédiatement après l'instauration de mesures ventilatoires, évaluer si la circulation est adéquate. Le traitement d'assistance de la dépression circulatoire peut nécessiter des techniques spécialisées de réanimation cardio-respiratoire.

Méloxicam

L'expérience en matière de surdosage par le méloxicam, basée sur son utilisation par voie orale, est limitée.

Les symptômes de surdose aiguë d'AINS se limitent généralement à la léthargie, à la somnolence, aux nausées, aux vomissements et à la douleur épigastrique, qui sont généralement réversibles avec des soins de soutien. Un saignement gastro-intestinal peut survenir. Des réactions anaphylactoïdes ont été signalées lors de l'ingestion d'AINS et peuvent survenir après une surdose. Prendre en charge les patients qui reçoivent des soins symptomatiques et de soutien après une surdose de ZYNRELEF.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région pour recevoir des renseignements à jour.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Voie d'administration	Forme posologique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Application dans le site opératoire	Bupivacaïne et méloxicam Solution à libération prolongée 29,25 mg/mL de bupivacaïne et 0,88 mg/mL de méloxicam	Diméthyl sulfoxyde à 117 mg/mL Acide maléique à 0,59 mg/mL Triacétine à 292,5 mg/mL TEG-POE : triéthylène glycol-polyorthoester à 729,8 mg/mL

Composants de la trousse d'intervention

ZYNRELEF est offert dans des flacons en verre transparent Ph. Eur. de type I de 10 ou 20 mL, USP, ayant une ouverture de 20 mm. Les flacons sont fermés par des bouchons en chlorobutyle 4432/50 de 20 mm recouverts d'enduits FluroTec® et B2-40 et protégés par un capuchon amovible mat en aluminium de 20 mm. Le contenu du flacon de ZYNRELEF est stérile. L'extérieur du flacon de ZYNRELEF n'est pas stérile.

Chaque trousse d'intervention est fournie avec un flacon de ZYNRELEF (emballée dans une boîte individuelle) contenant des composants stériles emballés individuellement pour la préparation et l'administration, y compris un perforateur de flacon avec prise d'air, une ou des seringue(s), un ou des

applicateur(s) Luer-Lok et un ou des capuchon(s). Les trousse(s) d'intervention sont offertes sous quatre formes pour ZYNRELEF :

- 400 mg de bupivacaïne et 12 mg de méloxicam pour 14 mL dans un flacon à dose unique de 20 mL
- 300 mg de bupivacaïne et 9 mg de méloxicam pour 10,5 mL dans un flacon à dose unique de 20 mL
- 200 mg de bupivacaïne et 6 mg de méloxicam pour 7 mL dans un flacon à dose unique de 10 mL
- 60 mg de bupivacaïne et 1,8 mg de méloxicam pour 2,3 mL dans un flacon à dose unique de 10 mL

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités : produits contenant de la bupivacaïne et du méloxicam

Toxicité générale d'un anesthésique local (TSAL)

Étant donné qu'il existe un risque possible d'effets indésirables graves mettant la vie en danger associés à l'administration de bupivacaïne, tout produit contenant de la bupivacaïne doit être administré dans un environnement où le personnel formé et l'équipement nécessaire sont disponibles pour traiter rapidement les patients qui présentent des signes de toxicité neurologique ou cardiaque (voir les sections [5 SURDOSAGE](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

L'injection intravasculaire accidentelle de bupivacaïne et d'autres produits contenant de l'amide a entraîné des convulsions et un arrêt cardiaque.

Les effets toxiques des anesthésiques locaux sont additifs. Il faut donc les administrer avec prudence, ce qui comprend de surveiller la survenue d'effets neurologiques et cardiovasculaires liés à la toxicité générale d'un anesthésique local.

Effets indésirables liés à la cicatrisation

ZYNRELEF peut être associé à des signes de rougeur de la plaie et à une cicatrisation plus lente de la plaie, plus probablement après une exostosectomie; ces effets s'estompent avec le temps. Pour les sites chirurgicaux restreints et confinés, éviter l'administration d'un volume excessif. Une surveillance étroite est recommandée. Pour les événements indésirables persistants liés à la plaie, une prise en charge symptomatique est recommandée.

Produits contenant du diméthyl sulfoxyde

Un goût ou une odeur anormaux peuvent être observés dans les quelques minutes suivant l'administration de ZYNRELEF en raison de la présence de diméthyl sulfoxyde (DMSO), et peuvent persister jusqu'à 72 heures.

Signalement de cas de chondrolyse irréversible liée à des perfusions intra-articulaires d'anesthésiques locaux après une intervention chirurgicale

Le recours à des perfusions intra-articulaires d'anesthésiques locaux suivant une chirurgie arthroscopique ou d'autres interventions chirurgicales constitue un usage non approuvé. D'ailleurs, des rapports de pharmacovigilance ont signalé des cas de chondrolyse irréversible chez les patients recevant de telles perfusions. La plupart des cas rapportés de chondrolyse irréversible concernaient l'articulation de l'épaule; des cas de chondrolyse irréversible au niveau de l'articulation gléno-humérale ont été recensés chez des patients adultes et des enfants à la suite de perfusions intra-articulaires d'anesthésiques locaux avec et sans épinéphrine, administrées sur une période de 48 à 72 heures. L'apparition de symptômes tels que douleur articulaire, raideur articulaire et perte de mobilité

articulaire peut varier, mais de tels symptômes pourraient survenir dès le deuxième mois après l'intervention. À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement efficace pour la chondrolyse irréversible. Les patients présentant une chondrolyse irréversible ont dû subir des interventions diagnostiques et thérapeutiques additionnelles, dont certains une arthroplastie ou un remplacement de l'épaule.

Troubles cardiovasculaires

Des cas d'arythmie ventriculaire, de fibrillation ventriculaire, de collapsus cardiovasculaire brutal et de décès ont été rapportés lorsque la bupivacaïne a été utilisée pour des techniques d'anesthésie locale pouvant avoir donné lieu à de fortes concentrations de bupivacaïne dans la circulation générale.

La bupivacaïne et d'autres produits contenant de l'amide doivent également être utilisés avec prudence chez les patients présentant une dysfonction cardiovasculaire, car ils pourraient être moins en mesure de compenser les modifications fonctionnelles associées à la prolongation de la conduction auriculoventriculaire (AV) produite par ces médicaments.

Les concentrations sanguines toxiques de bupivacaïne diminuent la conductivité et l'excitabilité cardiaques, ce qui peut conduire à un bloc auriculoventriculaire, des arythmies ventriculaires et un arrêt cardiaque entraînant parfois des décès. De plus, elles diminuent la contractilité du myocarde et entraînent une vasodilatation périphérique, conduisant à une diminution du débit cardiaque et de la tension artérielle (voir la section [5 SURDOSAGE](#)).

Des essais cliniques portant sur plusieurs AINS sélectifs et non sélectifs à la COX-2 d'une durée allant jusqu'à trois ans ont montré un risque accru d'événements thrombotiques cardiovasculaires graves, y compris l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral, qui peuvent être mortels. D'après les données disponibles, on ne sait pas si le risque d'événements thrombotiques cardiovasculaires (CV) est similaire pour tous les AINS. L'augmentation relative des événements thrombotiques CV graves par rapport aux valeurs initiales attribuée à l'utilisation d'AINS semble similaire chez les patients atteints ou non d'une maladie CV ou présentant des facteurs de risque connus de maladie CV. Cependant, les patients présentant une maladie CV connue ou des facteurs de risque présentaient une incidence absolue plus élevée d'événements thrombotiques CV graves excessifs en raison de leurs valeurs initiales plus élevées. Certaines études observationnelles ont montré que ce risque accru d'événements thrombotiques CV graves a commencé dès les premières semaines de traitement. L'augmentation du risque thrombotique CV a été observée plus fréquemment à des doses plus élevées. Le risque de survenue de ces événements après l'application locale d'une dose unique de ZYNRELEF est incertain.

Afin de réduire au minimum le risque possible d'événement CV indésirable chez les patients traités par AINS, ne pas dépasser la dose recommandée. Les médecins et les patients doivent rester vigilants en ce qui concerne l'apparition de tels événements après le traitement par ZYNRELEF, même en l'absence de symptômes CV antérieurs. Informer les patients des signes et des symptômes d'événements CV graves et des mesures à prendre s'ils surviennent.

Il n'existe aucune donnée cohérente que l'utilisation concomitante d'aspirine réduit le risque accru d'événements thrombotiques CV graves associés à l'utilisation d'AINS. L'utilisation concomitante d'aspirine et d'un AINS, comme le méloxicam, augmente le risque d'événements GI graves (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

La prudence est de mise lorsque l'on utilise ZYNRELEF chez des patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, de maladie vasculaire cérébrale ou d'affection rénale, comme les suivants :

- Hypertension
- Dyslipidémie/hyperlipidémie
- Diabète sucré
- Insuffisance cardiaque congestive (classe I de la NYHA)
- Maladie coronarienne (athérosclérose)
- Maladie artérielle périphérique
- Tabagisme
- Clairance de la créatinine (< 60 mL/min ou 1 mL/s)

Pontage aortocoronarien (PAC)

Deux grands essais cliniques contrôlés portant sur un AINS sélectif à la COX-2 pour le traitement de la douleur dans les 10 à 14 premiers jours suivant un PAC ont révélé une incidence accrue d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral. Les AINS et ZYNRELEF sont contre-indiqués en cas de PAC (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Troubles gastro-intestinaux

Chez les patients traités par AINS, une toxicité GI grave (parfois mortelle), comme une ulcération gastroduodénale/duodénale, une inflammation, une perforation, une obstruction et un saignement gastro-intestinal, peut survenir à tout moment, avec ou sans symptômes avant-coureurs. Des problèmes mineurs dans la région GI supérieure, comme la dyspepsie, surviennent fréquemment et à tout moment. Les professionnels de la santé doivent rester vigilants en cas d'ulcération et de saignements chez les patients, même en l'absence de symptômes antérieurs du tractus GI. La plupart des signalements spontanés d'événements GI mortels concernent les patients âgés ou affaiblis; par conséquent, des précautions particulières doivent être prises pour traiter cette population. **Afin de réduire au minimum le risque possible d'événements indésirables GI, la dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la plus courte durée possible.** Pour les patients présentant un risque élevé, d'autres traitements qui ne comportent pas d'AINS doivent être envisagés.

Les patients doivent être informés des signes et/ou des symptômes de toxicité GI grave et obtenir de l'aide d'urgence s'ils présentent l'un de ces symptômes. La plupart des patients qui présentent un événement indésirable grave dans la région GI supérieure sous AINS ne présentent aucun symptôme. Des ulcères dans la région GI supérieure, une perforation ou des saignements manifestes causés par les AINS semblent survenir chez environ 1 % des patients traités pendant 3 à 6 mois et chez environ 2 à 4 % des patients traités pendant 1 an. Il faut noter que même le traitement à court terme comporte des risques.

Troubles génito-urinaires

Certains AINS sont associés à des symptômes urinaires persistants (douleur à la vessie, dysurie, fréquence urinaire), à une hématurie ou à une cystite. L'apparition de ces symptômes peut survenir à tout moment après l'instauration du traitement par un AINS.

Systèmes hépatique/biliaire/pancréatique

Les anesthésiques locaux de type amide comme la bupivacaïne sont principalement métabolisés dans le foie. Ces médicaments doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints de troubles hépatiques. En raison de leur incapacité à métaboliser normalement les anesthésiques locaux, les

patients atteints de troubles hépatiques graves sont plus susceptibles de présenter des concentrations plasmatiques toxiques.

Le méloxicam est principalement métabolisé dans le foie. Des hausses à la limite de la normale dans l'une ou l'autre des valeurs des tests de la fonction hépatique peuvent se produire chez les patients prenant des AINS, y compris le méloxicam, et ces anomalies peuvent progresser. Un patient présentant des symptômes et/ou des signes suggérant une dysfonction hépatique, ou chez qui un test hépatique a donné des résultats anormaux, doit être évalué pour déceler la présence d'une réaction hépatique plus grave.

Aucune modification posologique de ZYNRELEF n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'utilisation de ZYNRELEF chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave est contre-indiquée (voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [4.1 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Considérations posologiques](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Lésion hépatique d'origine médicamenteuse

ZYNRELEF ne doit pas être administré aux patients ayant des antécédents d'anomalies hépatiques liées à l'utilisation de la bupivacaïne. Des cas graves de lésion hépatique d'origine médicamenteuse (*drug-induced liver injury*, DILI), d'insuffisance hépatique et d'augmentation des enzymes hépatiques ont été signalés avec la bupivacaïne, en particulier après des injections répétées ou des perfusions à long terme. Ces cas n'étaient pas liés à la dose, et les patients étaient des adultes de tous âges, avec ou sans antécédents d'événements hépatiques.

Neurologie

L'incidence des réactions neurologiques indésirables associées à l'utilisation d'anesthésiques locaux peut être liée à la dose totale d'anesthésique local administrée et dépend également du médicament particulier utilisé, de la voie d'administration et de l'état physique du patient. Plusieurs de ces effets peuvent être liés à des techniques anesthésiques locales, avec ou sans la contribution du médicament. Les effets neurologiques découlant de l'infiltration de tissus mous par des anesthésiques locaux peuvent comprendre une anesthésie persistante, une paresthésie, une faiblesse et une paralysie, dont le rétablissement peut être lent, incomplet ou inexistant.

Les réactions du système nerveux central associées à l'utilisation d'anesthésiques locaux sont caractérisées par une excitation et/ou une dépression. Les effets suivants peuvent se produire : agitation, anxiété, étourdissements, acouphène, vision floue ou tremblements; ceux-ci peuvent entraîner des convulsions. Cependant, l'excitation peut être transitoire ou absente, la dépression étant la première manifestation d'un effet indésirable. Cela peut être suivi rapidement d'une somnolence s'aggravant en perte de connaissance et en arrêt respiratoire. D'autres effets sur le système nerveux central peuvent survenir : nausées, vomissements, frissons, paresthésie, engourdissement de la langue, hyperacousie, sensation de tête légère, dysarthrie et constriction des pupilles.

Considérations périopératoires

Méthémoglobinémie

Des cas de méthémoglobinémie ont été signalés en association avec l'utilisation d'anesthésiques locaux. Bien que tous les patients soient susceptibles d'être atteints de méthémoglobinémie, les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, une méthémoglobinémie idiopathique ou congénitale, une insuffisance cardiaque ou pulmonaire, une exposition concomitante à des agents oxydants ou à leurs métabolites ainsi que les nourrissons de moins de six mois sont plus susceptibles de développer des manifestations cliniques de cette affection. Si des anesthésiques locaux doivent être

utilisés chez ces patients, une surveillance étroite des symptômes et des signes de méthémoglobinémie est recommandée.

Des signes de méthémoglobinémie peuvent survenir immédiatement ou apparaître quelques heures après l'exposition; ils sont caractérisés par une décoloration cyanotique de la peau et/ou une coloration anormale du sang. Les taux de méthémoglobine peuvent continuer à augmenter; par conséquent, un traitement immédiat est nécessaire pour éviter des effets indésirables plus graves touchant les systèmes nerveux central et cardiovasculaire, y compris les crises épileptiques, le coma, les arythmies et la mort. Cesser d'utiliser tout agent oxydant. Selon la gravité des signes et des symptômes, les patients peuvent répondre aux soins de soutien, c.-à-d. l'oxygénothérapie et l'hydratation. Un tableau clinique plus grave peut nécessiter un traitement par le bleu de méthylène, une exsanguinotransfusion ou une oxygénothérapie hyperbare.

Système rénal

Une toxicité rénale a été observée chez des patients chez qui les prostaglandines rénales jouent un rôle compensateur dans le maintien de la perfusion rénale. Chez ces patients, l'administration d'un AINS peut entraîner une réduction proportionnelle à la dose de la formation des prostaglandines et, par la suite, du débit sanguin rénal, ce qui peut précipiter une décompensation rénale manifeste. Les patients les plus susceptibles de subir cette réaction sont ceux atteints d'insuffisance rénale, de déshydratation, d'hypovolémie, d'insuffisance cardiaque, de dysfonction hépatique, ceux qui prennent des diurétiques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ainsi que les personnes âgées (voir la section [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Les effets rénaux du méloxicam peuvent accélérer la progression de la dysfonction rénale chez les patients atteints d'une maladie rénale préexistante.

Après l'administration de ZYNRELEF, la fonction rénale doit être surveillée chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, d'insuffisance cardiaque, de déshydratation ou d'hypovolémie.

On ne dispose d'aucune information provenant d'études cliniques contrôlées sur l'utilisation du méloxicam chez les patients atteints d'une maladie rénale avancée. Étant donné que certains métabolites du méloxicam sont excrétés par les reins, éviter l'utilisation de ZYNRELEF chez les patients atteints d'une maladie rénale avancée, à moins que les bienfaits escomptés ne l'emportent sur le risque d'aggravation de la fonction rénale.

Le méloxicam n'est pas dialysable. Lors de l'utilisation de ZYNRELEF chez les patients sous hémodialyse, ne pas dépasser la dose maximale recommandée et ne pas utiliser le produit avec d'autres produits contenant du méloxicam.

L'utilisation de ZYNRELEF chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave traitée par dialyse n'est pas recommandée. L'utilisation de ZYNRELEF chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave non traitée par dialyse est contre-indiquée (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes – fertilité

Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets de ZYNRELEF sur la fertilité masculine et féminine.

Bupivacaïne

L'effet de la bupivacaïne sur la fertilité n'a pas été déterminé.

Méloxicam

L'utilisation du méloxicam, comme c'est le cas avec tout médicament connu pour inhiber la synthèse de

la cyclo-oxygénase/prostaglandine, peut nuire à la fertilité chez les femmes qui tentent de concevoir un enfant. Chez les femmes qui ont de la difficulté à concevoir un enfant ou qui font l'objet d'un bilan sur l'infertilité, ZYNRELEF ne doit être utilisé que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques.

Troubles respiratoires

Exacerbation de la sensibilité à l'aspirine liée à l'asthme

Une sous-population de patients asthmatiques peut souffrir d'asthme sensible à l'aspirine, ce qui peut comprendre ce qui suit : rhinosinusite chronique compliquée par des polypes nasaux, bronchospasme grave et potentiellement mortel et/ou intolérance à l'aspirine et aux autres AINS. Étant donné que l'activité croisée entre l'aspirine et d'autres AINS a été signalée chez ces patients sensibles à l'aspirine, les AINS sont contre-indiqués chez les patients présentant cette forme de sensibilité à l'aspirine (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Surveiller les patients atteints d'asthme préexistant (sans sensibilité connue à l'aspirine) pour déceler tout changement dans les signes et les symptômes d'asthme.

Sensibilité/résistance

Réactions allergiques

Les réactions de type allergique sont rares (< 0,1 %) et peuvent résulter d'une hypersensibilité aux anesthésiques locaux de type amide. Ces réactions se caractérisent par des signes tels que l'urticaire, le prurit, l'érythème, l'œdème de Quincke (y compris l'œdème de la glotte), la tachycardie, les étournelements, les nausées, les vomissements, les étourdissements, la syncope, la transpiration excessive, une température élevée et, dans les cas les plus graves, le choc anaphylactique (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Le méloxicam a été associé à des réactions anaphylactiques chez les patients présentant ou non une hypersensibilité connue au méloxicam et chez les patients atteints d'asthme sensible à l'aspirine (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). En cas de réaction anaphylactique, obtenir de l'aide d'urgence.

Peau

Réactions cutanées graves

Les AINS, y compris le méloxicam, peuvent causer des effets indésirables cutanés graves, comme la dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et un syndrome de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), qui peuvent être mortels. Ces événements graves peuvent se produire sans signes avant-coureurs. Informer les patients des signes et des symptômes de réactions cutanées graves.

Hypersensibilité cutanée

Le DMSO peut déclencher la libération d'histamine; parfois, une réaction d'hypersensibilité s'est produite avec l'administration topique de DMSO.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose d'aucune donnée chez l'humain sur l'utilisation de ZYNRELEF chez les femmes enceintes. ZYNRELEF n'est pas recommandé pendant la grossesse à moins que les bienfaits escomptés ne justifient les risques possibles pour le fœtus (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

La dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) de ZYNRELEF est de 400 mg et 12 mg de bupivacaïne et de méloxicam, respectivement.

Bupivacaïne

Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée chez les femmes enceintes sur l'effet de la bupivacaïne sur le développement du fœtus.

ZYNRELEF n'est pas recommandé pour l'analgésie postopératoire en cas de césarienne.

Méloxicam

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut nuire à la grossesse et/ou au développement de l'embryon/du fœtus. Les données d'études épidémiologiques indiquent un risque accru de fausse couche, de malformation cardiaque et de gastroschisis après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au début de la grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire a augmenté, passant de moins de 1 % jusqu'à environ 1,5 %. On croit que le risque augmente avec la dose et la durée du traitement.

Au cours du premier et du deuxième trimestre de la grossesse, le méloxicam ne doit pas être administré à moins d'être une nécessité absolue. Si le méloxicam est utilisé par une femme qui tente de concevoir un enfant, ou pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse, la dose doit être la plus faible possible et la durée du traitement doit être aussi courte que possible.

Au cours du troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à ce qui suit :

- Toxicité cardiopulmonaire (avec fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire).
- Dysfonction rénale pouvant évoluer vers une défaillance rénale accompagnée d'un oligoamnios.

À la fin de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer la mère et le nouveau-né à ce qui suit :

- Prolongation possible du temps de saignement, un effet antiagrégant pouvant survenir même à de très faibles doses.
- Inhibition des contractions utérines entraînant un retard ou une prolongation du travail. Par conséquent, ZYNRELEF est contre-indiqué pendant le troisième trimestre de la grossesse (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines a entraîné une augmentation des pertes avant et après l'implantation et la létalité embryo-fœtale. De plus, on a signalé une augmentation de l'incidence de diverses malformations, y compris des malformations cardiovasculaires, chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période d'organogenèse.

Travail et accouchement

Bupivacaïne

La bupivacaïne est contre-indiquée pour le bloc paracervical en obstétrique. Bien que ZYNRELEF n'ait pas été testé avec cette technique, l'utilisation d'une injection de chlorhydrate de bupivacaïne a entraîné une bradycardie fœtale et la mort (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). On ne doit pas exclure l'utilisation de bupivacaïne au terme de la grossesse, pour l'analgésie obstétricale.

Les anesthésiques locaux peuvent traverser rapidement le placenta et lorsqu'on les utilise pour les blocs épiduraux, caudaux ou vulvaires, ils peuvent causer des réactions toxiques à des degrés divers chez la mère, le fœtus et le nouveau-né (voir la section [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). La fréquence et le degré de toxicité dépendent de l'intervention effectuée, du type et de la quantité de médicament utilisé et de la technique d'administration. Les effets indésirables observés chez la parturiente, le fœtus et le nouveau-né comprennent des modifications au niveau du système nerveux central, du tonus vasculaire périphérique et de la fonction cardiaque.

Méloxicam

Il n'existe aucune étude sur les effets du méloxicam pendant le travail ou l'accouchement. Dans les études menées chez l'animal, les AINS, y compris le méloxicam, inhibent la synthèse des prostaglandines, retardent la mise bas et augmentent l'incidence de la mortinaissance (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.2 Allaitement

On ne dispose d'aucun renseignement concernant la présence de ZYNRELEF dans le lait maternel, les effets sur le nourrisson allaité ou la production de lait après l'administration de ZYNRELEF (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). On sait que la bupivacaïne et le méloxicam passent dans le lait maternel. Après l'injection sous-cutanée de ZYNRELEF, des produits d'hydrolyse du TEG-POE (triéthylène glycol, pentaérythritol et acide de triéthylène glycol) ont été détectés dans le lait maternel de truies en lactation, et dans le plasma et l'urine de porcelets. On ignore si le DMSO est excrété dans le lait maternel. Les bienfaits de l'allaitement pour le développement et la santé doivent être pris en considération, ainsi que le besoin clinique de prendre ZYNRELEF pour la mère et tout effet indésirable potentiel de ZYNRELEF sur le nourrisson allaité.

Bupivacaïne

La bupivacaïne est excrétée dans le lait maternel, mais en quantités tellement petites qu'il n'y a généralement aucun risque pour le nourrisson, aux doses thérapeutiques.

Méloxicam

On sait que les AINS passent dans le lait maternel. En se basant sur la faible exposition générale au méloxicam après l'administration de ZYNRELEF, la quantité de méloxicam excrétée dans le lait maternel devrait être faible.

7.1.3 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Les patients âgés doivent recevoir des doses plus faibles en fonction de leur âge et de leur état physique.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de ZYNRELEF a été évaluée chez 1 067 patients adultes, dont 628 patients qui ont reçu ZYNRELEF par application dans le site opératoire après une exostosectomie, une herniorrhaphie, une arthroplastie totale du genou, une mammoplastie d'augmentation ou une abdominoplastie. L'événement indésirable le plus fréquent était les étourdissements (15,1 %).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Voici les effets indésirables du médicament survenus dans le cadre de trois essais cliniques comparatifs avec placebo et avec traitement de référence, à double insu et à répartition aléatoire et dans le cadre d'un essai clinique ouvert de suivi.

Exostosectomie

Le [Tableau 1](#) présente l'incidence des effets indésirables signalés chez ≥ 5 % des patients recevant ZYNRELEF – incidence supérieure par rapport au placebo – pendant l'étude de phase 3 menée chez des patients subissant une exostosectomie.

Tableau 1 : Effets indésirables apparus en cours de traitement signalés dans le cadre de l'étude 301 (exostosectomie) par $\geq 5\%$ des patients traités par ZYNRELEF

Classe de systèmes d'organes – Terme privilégié	ZYNRELEF à 60 mg/1,8 mg (N = 157) %	Chlorhydrate de bupivacaïne à 50 mg (N = 154) %	Placebo de solution saline (N = 101) %
Affections cardiaques			
Bradycardie	8	8	6
Affections du système nerveux			
Étourdissements	22	23	18
Céphalée	14	13	10
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Œdème au site d'incision	17	14	13
Érythème au site d'incision	13	12	8
Trouble de cicatrisation	6	4	1
Affections musculosquelettiques			
Soubresauts musculaires	6	5	5

Remarques : Les effets indésirables ont été codés à l'aide du *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), version 19.1. Pour chaque TP, les patients ne sont inclus qu'une seule fois, même s'ils ont présenté plusieurs événements inclus sous ce TP. Seuls les TP ayant une incidence plus élevée avec ZYNRELEF qu'avec le placebo de solution saline sont inclus.

Herniorrhaphie

Le [Tableau 2](#) présente l'incidence des effets indésirables signalés chez $\geq 5\%$ des patients recevant ZYNRELEF – incidence supérieure par rapport au placebo – pendant l'étude de phase 3 menée chez des patients subissant une herniorrhaphie.

Tableau 2 : Effets indésirables apparus en cours de traitement signalés dans le cadre de l'étude 302 (herniorrhaphie) par $\geq 5\%$ des patients traités par ZYNRELEF

Classe de systèmes d'organes – Terme privilégié	ZYNRELEF à 300 mg/9 mg (N = 163) %	Chlorhydrate de bupivacaïne à 75 mg (N = 173) %	Placebo de solution saline (N = 82) %
Affections cardiaques			
Bradycardie	9	9	7
Affections du système nerveux			
Céphalée	13	14	12
Affections gastro-intestinales			
Dysgueusie	9	12	4
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Odeur anormale de la peau ^a	8	1	1

^a Tous les événements indésirables apparus en cours de traitement signalant une odeur anormale de la peau ont été enregistrés à un seul site et sont possiblement liés au solvant de DMSO contenu dans ZYNRELEF.

Remarques : Les effets indésirables ont été codés à l'aide du *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), version 19.1. Pour chaque TP, les patients ne sont inclus qu'une seule fois, même s'ils ont présenté plusieurs événements inclus sous ce TP. Seuls les TP ayant une incidence plus élevée avec ZYNRELEF qu'avec le placebo de solution saline sont inclus.

Arthroplastie totale du genou

Le **Tableau 3** présente l'incidence des effets indésirables signalés chez $\geq 5\%$ des patients recevant ZYNRELEF – incidence supérieure par rapport au placebo – pendant l'étude de phase 2b menée chez des patients subissant une arthroplastie totale du genou.

Tableau 3 : Effets indésirables apparus en cours de traitement signalés dans le cadre de l'étude 209 (arthroplastie totale du genou) par $\geq 5\%$ des patients traités par ZYNRELEF

Classe de systèmes d'organes – Terme privilégié	ZYNRELEF à 400 mg/12 mg (N = 58) %	Chlorhydrate de bupivacaïne à 125 mg (N = 55) %	Placebo de solution saline (N = 53) %
Affections du système nerveux			
Céphalée	7	7	0
Troubles du système vasculaire			
Hypertension	19	13	15
Hypotension	5	2	4
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Prurit	7	5	2
Hyperhidrose	5	0	4
Affections gastro-intestinales			
Nausées	50	55	47
Constipation	24	33	23
Vomissements	26	27	19
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Pyrexie	14	15	4
Troubles du système sanguin et lymphatique			
Leucocytose	7	2	0
Anémie	5	0	2

Remarques : Les effets indésirables ont été codés à l'aide du *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), version 19.1. Pour chaque TP, les patients ne sont inclus qu'une seule fois, même s'ils ont présenté plusieurs événements inclus sous ce TP. Seuls les TP ayant une incidence plus élevée avec ZYNRELEF qu'avec le placebo de solution saline sont inclus.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables peu courants comprenaient les suivants : palpitations, tachycardie, arythmie ventriculaire, bloc auriculoventriculaire, syncope, urticaire, diminution de la fréquence respiratoire et cellulite au site d'incision.

Les données d'études cliniques montrent que l'utilisation peropératoire du kétorolac a été associée à une fréquence plus élevée d'événements indésirables, en particulier des systèmes cardiovasculaire et gastro-intestinal (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Il n'y avait aucune différence cliniquement significative dans les paramètres hématologiques, hépatiques et rénaux dans tous les groupes de traitement par rapport aux valeurs initiales normales.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

S.O.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

ZYNRELEF

Dans les études cliniques, d'autres anesthésiques locaux (y compris la ropivacaïne et la lidocaïne) ont été administrés avant, pendant ou après l'application de ZYNRELEF sans signe de toxicité générale d'un anesthésique local.

Vous pouvez utiliser d'autres anesthésiques locaux avant, pendant ou après l'application de ZYNRELEF. Les effets toxiques des anesthésiques locaux sont additifs et l'exposition globale aux anesthésiques locaux doit être prise en compte.

L'exposition globale aux anesthésiques locaux doit être prise en compte pendant les 72 premières heures suivant l'application de ZYNRELEF.

9.3 Interactions médicament-comportement

L'effet de ZYNRELEF sur le tabagisme, la consommation de cannabis et/ou la consommation d'alcool n'a pas été étudié.

L'effet de ZYNRELEF sur l'activité sexuelle, la conduite de véhicules et l'utilisation de machines n'a pas été établi.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments énumérés dans ces tableaux ont été retenus sur la base d'études de cas ou de rapports d'interactions médicamenteuses, ou en raison d'interactions possibles compte tenu de l'ampleur et de la gravité attendues de ces interactions (c.-à-d. celles définies comme contre-indiquées).

Le [Tableau 4](#) présente les interactions médicament-médicament établies ou possibles de la bupivacaïne.

Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles : bupivacaïne

Nom du médicament ou du groupe	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Médicaments antiarythmiques	E	La bupivacaïne doit être également utilisée avec prudence à l'administration concomitante d'agents ayant une structure moléculaire semblable, comme les antiarythmiques, le procainamide, le disopyramide, la méxilétine et le flécaïnide, car les effets toxiques généraux peuvent être additifs.	Les patients traités par des médicaments antiarythmiques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et d'un électrocardiogramme (ECG).

Légende : E = étude de cas

Les patients qui reçoivent des anesthésiques locaux peuvent présenter un risque accru de méthémoglobinémie lorsqu'ils sont exposés aux médicaments concomitants suivants, ce qui pourrait comprendre d'autres anesthésiques locaux ([Tableau 5](#)).

Tableau 5 : Exemples de médicaments associés à la méthémoglobinémie

Classe	Exemples
Nitrates/nitrites	Monoxyde d'azote, nitroglycérine, nitroprussiate, protoxyde d'azote
Anesthésiques locaux	Articaïne, benzocaïne, bupivacaïne, lidocaïne, mépivacaïne, prilocaïne, procaïne, ropivacaïne, tétracaïne
Agents antinéoplasiques	Cyclophosphamide, flutamide, hydroxyurée, ifosfamide, rasburicase
Antibiotiques	Dapsone, nitrofurantoïne, acide para-aminosalicylique, sulfamides
Antipaludiques	Chloroquine, primaquine
Anticonvulsivants	Phénobarbital, phénytoïne, valproate de sodium
Autres médicaments	Acétaminophène, métoclopramide, quinine, sulfasalazine

Le [Tableau 6](#) présente les interactions médicament-médicament établies ou possibles du méloxicam.

Tableau 6 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles : méloxicam

Nom du médicament ou du groupe	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de l'ECA, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ou bêta-bloquants	E	<p>Les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertensif des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou des bêta-bloquants (y compris le propranolol).</p> <p>Chez les patients âgés présentant une déplétion volémique (y compris ceux qui suivent un traitement diurétique) ou une insuffisance rénale, l'administration concomitante d'un AINS et d'inhibiteurs de l'ECA ou d'ARA peut entraîner une détérioration de la fonction rénale, y compris une possible insuffisance rénale aiguë. Ces effets sont généralement réversibles.</p>	<p>Surveiller les patients qui prennent des inhibiteurs de l'ECA, des ARA ou des bêta-bloquants pour s'assurer que la tension artérielle désirée est atteinte. Chez les patients âgés présentant une déplétion volémique ou une insuffisance rénale, surveiller les signes de détérioration de la fonction rénale.</p>
Aspirine	EC	<p>Dans une étude clinique, l'utilisation concomitante d'AINS et d'aspirine a été associée à une incidence significativement plus élevée d'effets indésirables GI comparativement à l'utilisation d'AINS seuls.</p>	<p>Si l'aspirine est indiquée pendant la période postopératoire, surveiller les patients pour déceler tout signe ou symptôme de saignement GI.</p>
Diurétiques (p. ex., furosémide et diurétiques thiazidiques)	EC	<p>Les AINS ont réduit l'effet natriurétique des diurétiques de l'anse de Henle (p. ex., furosémide) et des diurétiques thiazidiques chez certains patients. Cet effet a été attribué à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales par les AINS.</p> <p>Les études sur les agents contenant du furosémide et le méloxicam n'ont pas démontré de réduction de l'effet natriurétique. La pharmacodynamique et la pharmacocinétique du furosémide à dose unique et à doses multiples ne sont pas affectées par des doses multiples de méloxicam.</p>	<p>Placer les patients sous diurétiques en observation pour déceler les signes d'aggravation de la fonction rénale, en plus de confirmer l'efficacité diurétique, y compris les effets antihypertenseurs.</p>

Nom du médicament ou du groupe	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Lithium	EC	Dans les essais cliniques, les AINS ont entraîné une réduction de la clairance rénale du lithium et une élévation des concentrations plasmatiques de lithium, qui peuvent atteindre des valeurs toxiques. Dans une étude menée chez des patients en bonne santé, la concentration moyenne de lithium avant l'administration de la dose et l'aire sous la courbe (ASC) ont augmenté de 21 % chez les patients recevant des doses de lithium allant de 804 à 1 072 mg 2 f.p.j. en association avec le méloxicam à 15 mg 1 f.p.j. comparativement aux patients recevant le lithium seul. Ces effets ont été attribués à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales par le méloxicam.	Surveiller les patients qui prennent du lithium pour déceler tout signe de toxicité au lithium.
AINS et salicylates	E, EC	L'utilisation concomitante de méloxicam avec d'autres AINS ou salicylates (p. ex., le diflunisal, le salsalate) augmente le risque de toxicité GI.	Si d'autres AINS ou un traitement par salicylate sont indiqués pendant la période postopératoire, surveiller les patients pour détecter tout signe ou symptôme de toxicité GI.

Légende : E = étude de cas; EC = essai clinique

Selon les renseignements existants figurant sur leurs étiquettes de produit, les médicaments suivants peuvent interagir avec les AINS, y compris le méloxicam. Il s'agit de la warfarine, des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN), de la digoxine, du méthotrexate, de la cyclosporine et du pemetrexed.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction de ZYNRELEF avec les aliments n'a pas été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction de ZYNRELEF avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle ZYNRELEF nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

ZYNRELEF est un analgésique local contenant de la bupivacaïne et du méloxicam comme ingrédients actifs dans une association à dose fixe et à double action. Le méloxicam contenu dans ZYNRELEF est associé à une augmentation de l'effet analgésique de la bupivacaïne. Le mode d'action précis de ZYNRELEF est inconnu. Cependant, on suppose que la présence de méloxicam dans ZYNRELEF permet de réduire l'inflammation locale (voir la section [10.2 Pharmacodynamie](#)).

Bupivacaïne

La bupivacaïne est un anesthésique local à action prolongée de type amide ayant des effets anesthésiques et analgésiques.

Méloxicam

Le méloxicam est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) qui possède des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques. Il s'agit d'un inhibiteur de la cyclo-oxygénase (COX) ayant une sélectivité supérieure aux isoenzymes COX-2.

10.2 Pharmacodynamie

Contribution du méloxicam et de la bupivacaïne à l'activité de ZYNRELEF

La contribution de chaque ingrédient actif de ZYNRELEF à son activité a été démontrée dans deux études de pharmacologie clinique chez des patients subissant une exostosectomie (étude 208) et une herniorrhaphie (étude 202), utilisant ZYNRELEF et des formulations de méloxicam seul ou de bupivacaïne seule avec ZYNRELEF comme excipient. Dans les deux études, le méloxicam seul a démontré une analgésie locale négligeable et la bupivacaïne seule a démontré une analgésie plus importante comparativement au placebo pendant 24 heures après l'intervention chirurgicale, malgré une exposition à la bupivacaïne pendant environ 72 heures. Comparativement à la bupivacaïne seule dans les deux études, ZYNRELEF (aux mêmes doses de bupivacaïne) a démontré une analgésie plus importante et plus longue.

Effet sur la repolarisation cardiaque

L'effet de ZYNRELEF sur la repolarisation cardiaque mesuré par l'intervalle QTc a été évalué chez les patients subissant des interventions chirurgicales. ZYNRELEF, à des doses allant jusqu'à la dose maximale recommandée, n'a pas démontré d'effet sur l'intervalle QTc.

Bupivacaïne

La bupivacaïne stabilise la membrane des neurones et empêche la production et la transmission des influx nerveux, exerçant de ce fait une action anesthésique locale. À l'instar des autres anesthésiques locaux, la bupivacaïne cause un blocage réversible de la propagation des influx le long des fibres nerveuses en empêchant l'entrée des ions sodium à travers la membrane cellulaire de celles-ci. Le canal sodique de la membrane des fibres nerveuses est considéré comme un récepteur des molécules d'anesthésiques locaux.

La bupivacaïne, comme d'autres anesthésiques locaux, peut également avoir des effets sur d'autres membranes excitables, comme le cerveau et le myocarde. Si des quantités excessives de médicament atteignent la circulation générale dans un court laps de temps, des symptômes et des signes de toxicité peuvent apparaître, principalement au niveau des systèmes nerveux central et cardiovasculaire.

Les réactions toxiques liées au système nerveux central (voir la section [5 SURDOSAGE](#)) précèdent

habituellement les réactions cardiovasculaires, car elles se produisent à des concentrations plasmatiques moins élevées. Les effets directs des anesthésiques locaux sur le cœur comprennent le ralentissement de la conduction, l'inotropisme négatif et finalement l'arrêt cardiaque.

Méloxicam

On croit que les AINS exercent leurs effets pharmacologiques principalement par l'inhibition de l'enzyme cyclo-oxygénase (COX) entraînant une inhibition de la biosynthèse des prostaglandines. Les prostaglandines sont des médiateurs de l'inflammation, sensibilisent les nerfs afférents et potentialisent l'action de la bradykinine. Deux isozymes de la COX ont été identifiés et décrits, à savoir COX-1 et COX-2. La COX-1, la forme constitutive, se trouve dans de nombreux tissus. En revanche, la COX-2 est principalement une enzyme inductible que l'on croit impliquée dans les réponses inflammatoires et qui est fortement exprimée dans les tissus enflammés. Le méloxicam a démontré une inhibition sélective *in vitro* à la COX-2.

Une étude pharmacologique chez l'humain a comparé les effets du méloxicam à 7,5 mg une fois par jour et de l'indométacine à 25 mg trois fois par jour sur l'agrégation plaquettaire et la formation de thromboxane dans les plaquettes (qui sont exclusivement dépendantes de la COX-1), et l'excrétion rénale des prostaglandines (PGE₂). L'agrégation plaquettaire et la formation de thromboxane ont presque complètement été inhibées par l'indométacine, mais n'ont pas été affectées par le méloxicam. Le méloxicam n'a montré aucun effet significatif sur l'excrétion urinaire de la PGE₂, tandis que l'indométacine a réduit l'excrétion urinaire de la PGE₂ de 43 %.

L'inhibition du thromboxane dans les plaquettes et, par conséquent, l'agrégation plaquettaire se produisent par l'inhibition de la COX-1. L'inhibition du thromboxane dans les plaquettes par le méloxicam (par la COX-1) dépend de la dose et est incomplète aux doses anti-inflammatoires. Aucune inhibition significative de l'agrégation plaquettaire n'a été observée avec le méloxicam aux doses thérapeutiques recommandées de 7,5 et 15 mg une fois par jour.

Utilisation avec analgésie multimodale

L'étude 218 était une étude de pharmacologie clinique menée auprès de 78 patients subissant une exostosectomie. ZYNRELEF a été évalué à une dose personnalisée pour chaque sujet, la dose maximale étant de 60 mg/1,8 mg (utilisée dans l'étude 301). Dans une cohorte, les patients ont également reçu un schéma analgésique multimodal par ibuprofène et acétaminophène par voie orale (alternance entre les deux médicaments pour qu'un analgésique soit pris toutes les 3 heures jusqu'à 72 heures après l'intervention chirurgicale). L'ajout du schéma multimodal a augmenté l'effet analgésique de ZYNRELEF. Aucun événement indésirable significatif n'a été observé chez cette série de patients.

L'étude 215 était une étude de pharmacologie clinique menée auprès de 63 patients subissant une herniorraphie. ZYNRELEF à 300 mg/9 mg a été évalué dans le cadre d'un schéma analgésique multimodal par ibuprofène et acétaminophène par voie orale (alternance entre les deux médicaments afin qu'un analgésique soit pris toutes les 3 heures jusqu'à 72 heures après l'intervention chirurgicale). Dans une cohorte, les patients ont également reçu du kétorolac par voie i.v. (15 ou 30 mg) par voie peropératoire. L'ajout du schéma multimodal a augmenté l'effet analgésique de ZYNRELEF. Aucun événement indésirable significatif n'a été observé chez cette série de patients. La cohorte recevant le kétorolac a été associée à une fréquence plus élevée d'événements indésirables, en particulier des systèmes cardiovasculaire et gastro-intestinal (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

10.3 Pharmacocinétique

L'application de ZYNRELEF dans le site opératoire entraîne des concentrations plasmatiques générales

de bupivacaïne pendant 72 heures et de méloxicam pendant 120 heures (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Absorption

ZYNRELEF est une formulation à libération prolongée de bupivacaïne et de méloxicam utilisant un système de libération médicamenteuse à base de polymère. La bupivacaïne et le méloxicam sont libérés simultanément du polymère sur une période d'environ trois jours, après l'instillation d'une dose unique de ZYNRELEF dans l'incision chirurgicale.

L'effet analgésique observé avec ZYNRELEF (voir la section [10.2 Pharmacodynamie](#)) n'a pas été associé à des concentrations plasmatiques de bupivacaïne plus élevées. Dans les deux études de phase 2 portant sur l'herniorrhaphie (étude 202) et l'exostosectomie (étude 208), qui comprenaient des comparaisons entre ZYNRELEF et une formulation de bupivacaïne seule dans l'excipient ZYNRELEF, les concentrations plasmatiques générales de bupivacaïne après l'administration de ZYNRELEF et de la bupivacaïne seule (aux mêmes doses de bupivacaïne) étaient généralement similaires sur 72 heures.

Le [Tableau 7](#) présente les paramètres pharmacocinétiques de la bupivacaïne et du méloxicam après l'administration de ZYNRELEF après trois interventions chirurgicales différentes. Les concentrations plasmatiques maximales de DMSO ont été observées environ 4 heures après l'administration de ZYNRELEF et ont diminué rapidement; de faibles concentrations ont été observées dans les 48 heures suivant l'administration.

Tableau 7 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la bupivacaïne et du méloxicam après l'administration d'une dose unique de ZYNRELEF

Ingrédient actif	Paramètre	Exostosectomie (étude 208) : ZYNRELEF à 60 mg/1,8 mg (N = 17)	Herniorrhaphie (étude 202) : ZYNRELEF à 300 mg/9 mg (N = 16)	Arthroplastie totale du genou (étude 209) : ZYNRELEF à 400 mg/12 mg (N = 109)
Bupivacaïne	C _{max} (ng/mL)	53,6 (32,6)	271 (147)	672 (411)
	T _{max} (h)	3,00 (1,55-24,08)	18,22 (3,10-30,28)	20,87 (3,98-59,93)
	ASC _(0-t) (h×ng/mL)	1 650 (1 130)	14 900 (8 470)	31 300 (20 900)
	ASC _(inf) (h×ng/mL)	1 680 (1 190)	15 300 (8 780)	33 300 (22 300)
	t _{1/2} (h)	15,0 (6,42)	15,2 (8,28)	14,2 (5,33)
Méloxicam	C _{max} (ng/mL)	25,6 (13,8)	225 (96,3)	270 (139)
	T _{max} (h)	18,02 (8,13-60)	53,72 (24,2-96,02)	36,18 (8,13-73,98)
	ASC _(0-t) (h×ng/mL)	1 600 (915)	18 600 (7 860)	17 500 (10 500)
	ASC _(inf) (h×ng/mL)	1 660 (1 050)	15 500 (NC ^a)	18 700 (9 920)
	t _{1/2} (h)	23,9 (7,06)	21,9 (NC ^a)	24,8 (6,22)

Remarques : Moyenne arithmétique (écart type) sauf le T_{max}, où il s'agit de la médiane (plage). Les doses de ZYNRELEF sont présentées sous forme de dose de bupivacaïne (mg)/méloxicam (mg). NC = non calculé

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

Distribution

Une fois que la bupivacaïne et le méloxicam ont été libérés de ZYNRELEF et sont absorbés par voie générale, leur distribution devrait être la même que pour les autres formulations de solution de chlorhydrate de bupivacaïne ou de méloxicam administrées par voie orale.

Bupivacaïne

Les anesthésiques locaux se lient à divers degrés aux protéines plasmatiques. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est beaucoup plus élevé dans le cas des substances à liposolubilité très élevée, comme la bupivacaïne, que dans celui des dérivés plus hydrophiles. La bupivacaïne se lie à environ 95 % aux protéines plasmatiques chez l'adulte en bonne santé. Généralement, plus la concentration plasmatique d'un médicament est faible, plus le pourcentage de médicament fixé aux protéines plasmatiques est élevé. Lorsque la concentration des protéines plasmatiques est moindre, une plus grande partie du médicament sous forme libre est en mesure d'exercer son activité. La bupivacaïne se lie principalement à l'alpha-1 glycoprotéine acide.

La bupivacaïne traverse la barrière placentaire, et la concentration de la fraction libre atteint rapidement l'état d'équilibre. La vitesse et le degré de diffusion sont régis par le degré : 1) de liaison aux protéines plasmatiques; 2) d'ionisation; 3) de liposolubilité. Le degré de liaison aux protéines est moins élevé chez le fœtus que chez la mère, de sorte que la concentration plasmatique totale est plus faible chez le fœtus que chez la mère. Toutefois, la concentration de la fraction libre est la même chez la mère et chez le fœtus.

Les rapports sang fœtal:sang maternel des anesthésiques locaux semblent inversement proportionnels au degré de liaison aux protéines plasmatiques parce que seul le médicament non lié, donc libre, peut traverser la barrière placentaire. La bupivacaïne, qui a une capacité élevée de liaison aux protéines (95 %), a un rapport sang fœtal:sang maternel faible (de 0,2 à 0,4).

La clairance plasmatique totale de la bupivacaïne est de 0,58 L/min et son volume de distribution à l'état d'équilibre est de 73 L.

Méloxicam

Le volume de distribution (*steady-state volume of distribution, V_{ss}*) moyen du méloxicam est d'environ 10 L. Le méloxicam se lie à environ 99,4 % aux protéines plasmatiques humaines (principalement l'albumine) parmi la gamme de doses thérapeutiques orales de méloxicam offertes. La fraction de liaison aux protéines est indépendante de la concentration du médicament (dans la plage de concentrations cliniquement pertinente), mais diminue à environ 99 % chez les patients atteints d'une maladie rénale. Après l'administration orale, la pénétration du méloxicam dans les globules rouges humains est inférieure à 10 %. Après l'administration d'une dose radiomarquée, plus de 90 % de la radioactivité détectée dans le plasma était présente sous forme de méloxicam inchangé.

Après l'administration d'une dose orale unique, les concentrations de méloxicam dans le liquide synovial varient entre 40 % et 50 % par rapport à celles dans le plasma. La fraction libre dans le liquide synovial est 2,5 fois plus élevée que dans le plasma en raison de la teneur en albumine plus faible dans le liquide synovial par rapport au plasma. La portée de cette pénétration est inconnue.

TEG-POE

Après l'injection sous-cutanée de ZYNRELEF, des produits d'hydrolyse du TEG-POE (triéthylène glycol, pentaérythritol et acide de triéthylène glycol) ont été détectés dans le lait maternel de truies en lactation, et dans le plasma et l'urine de porcelets.

Métabolisme

Bupivacaïne

En raison de sa structure amide, la bupivacaïne est largement métabolisée dans le foie, principalement en 4-hydroxy-bupivacaïne par un processus d'hydroxylation aromatique et en 2,6-pipécoloxylidine (PPX) par N-désalkylation, ces deux réactions faisant intervenir l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Le principal métabolite de la bupivacaïne est la pipécoloxylidine, un dérivé désalkylé. Les patients atteints de troubles hépatiques pourraient être plus vulnérables aux effets toxiques possibles des anesthésiques locaux de type amide (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10.3 Pharmacocinétique – Populations et états pathologiques particuliers – Insuffisance hépatique](#)).

Méloxicam

Le méloxicam est presque entièrement métabolisé en quatre métabolites inactifs sur le plan pharmacologique. Le principal métabolite, le 5'-carboxy méloxicam (60 % de la dose), dont le métabolisme est lié au cytochrome P450, est formé par l'oxydation d'un métabolite intermédiaire, le 5'-hydroxyméthyle méloxicam, qui est également excrété dans une moindre mesure (9 % de la dose). Des études *in vitro* indiquent que le cytochrome P450 2C9 joue un rôle important dans cette voie métabolique avec une contribution mineure de l'isoenzyme CYP 3A4. L'activité peroxydase des patients est probablement responsable des deux autres métabolites qui représentent respectivement 16 % et 4 % de la dose administrée.

DMSO

Le diméthyl sulfoxyde (DMSO) est métabolisé par oxydation en sulfone de diméthyl ou par réduction en sulfure de diméthyle.

Triacétine

On prévoit que la triacétine sera rapidement hydrolysée dans l'organisme en glycérol et en acide acétique.

Élimination

Une fois que la bupivacaïne et le méloxicam ont été libérés de ZYNRELEF et sont absorbés par voie générale, leur excrétion devrait être la même que pour les autres formulations de solution de chlorhydrate de bupivacaïne ou de méloxicam administrées par voie orale.

Bupivacaïne

La demi-vie terminale apparente moyenne ($t_{1/2}$) de la bupivacaïne de ZYNRELEF est d'environ de 14 à 15 heures.

L'élimination de la bupivacaïne est presque entièrement attribuable au métabolisme hépatique et est plus sensible aux modifications de la fonction intrinsèque des enzymes hépatiques qu'à l'irrigation du foie.

Le rein est l'organe d'élimination principal de la plupart des anesthésiques locaux et de leurs métabolites. L'excrétion urinaire de la bupivacaïne dépend de la perfusion rénale et des facteurs qui agissent sur le pH urinaire.

Méloxicam

La demi-vie terminale apparente moyenne ($t_{1/2}$) du méloxicam de ZYNRELEF est d'environ de 22 à 25 heures. La clairance plasmatique varie de 7 à 9 mL/min.

L'excrétion du méloxicam se fait principalement sous forme de métabolites et se produit en quantités égales dans l'urine et les fèces. Après l'administration du méloxicam par voie orale, seules les traces du composé d'origine inchangé sont excrétées dans l'urine (0,2 %) et les fèces (1,6 %). L'étendue de l'excrétion urinaire a été confirmée pour des doses orales multiples de 7,5 mg de méloxicam non conforme à l'étiquette : on a retrouvé 0,5 %, 6 % et 13 % de la dose dans l'urine sous forme de méloxicam et de métabolites 5'-hydroxyméthyle et 5'-carboxy, respectivement. Il existe une sécrétion biliaire et/ou entérale significative du médicament. Cela a été démontré lorsque l'administration orale de cholestyramine, après une dose i.v. unique de méloxicam, a réduit l'ASC du méloxicam de 50 %.

DMSO

La demi-vie terminale apparente moyenne ($t_{1/2}$) du DMSO de ZYNRELEF est d'environ de 5 à 10 heures.

TEG-POE

Le TEG-POE et/ou ses produits d'hydrolyse sont principalement excrétés dans l'urine des rats.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Personnes âgées, sexe et origine ethnique**

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, l'âge, le sexe, la race et l'origine ethnique n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la bupivacaïne ou du méloxicam dans ZYNRELEF (voir les sections [1.2 INDICATIONS – Personnes âgées](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [7.1 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières](#)).

- **Insuffisance hépatique**

Une fois que la bupivacaïne et le méloxicam ont été libérés de ZYNRELEF et sont absorbés par voie générale, les effets d'une insuffisance hépatique devraient être les mêmes que pour les autres formulations de bupivacaïne et de méloxicam.

Bupivacaïne

Les anesthésiques locaux de type amide, tels que la bupivacaïne, sont métabolisés dans le foie; ils doivent donc être utilisés avec prudence dans les cas de troubles hépatiques. Étant incapables de métaboliser les anesthésiques locaux normalement, les patients atteints de troubles hépatiques graves risquent davantage de présenter des concentrations plasmatiques toxiques (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Méloxicam

Après l'administration d'une dose unique de 15 mg de méloxicam par voie orale, aucune différence marquée dans les concentrations plasmatiques n'a été observée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (classe I sur l'échelle de Child-Pugh) ou modérée (classe II sur l'échelle de Child-Pugh) comparativement aux volontaires en bonne santé. La liaison aux protéines du méloxicam oral n'a pas été affectée par une insuffisance hépatique. Aucune modification posologique de ZYNRELEF n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée. Les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (classe III sur l'échelle de Child-Pugh) n'ont pas fait l'objet d'études adéquates (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

- **Insuffisance rénale**

Une fois que la bupivacaïne et le méloxicam ont été libérés de ZYNRELEF et sont absorbés par voie générale, les effets d'une insuffisance rénale devraient être les mêmes que pour les autres formulations de bupivacaïne et de méloxicam.

Bupivacaïne

Les anesthésiques locaux doivent être utilisés avec prudence chez les patients dont l'état de santé général est médiocre en raison d'un dysfonctionnement rénal grave, bien qu'une anesthésie régionale soit fréquemment indiquée chez ces patients (voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Méloxicam

La pharmacocinétique du méloxicam administré par voie orale a été évaluée chez des patients présentant différents degrés d'insuffisance rénale. Après l'administration du méloxicam par voie orale, les concentrations plasmatiques totales du médicament ont diminué selon le degré d'atteinte rénale, tandis que les valeurs de l'ASC libre étaient comparables. La clairance totale du méloxicam a probablement augmenté chez ces patients en raison de l'augmentation de la fraction libre du médicament entraînant une clairance métabolique accrue. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose de ZYNRELEF chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (ClCr > 30 mL/min ou > 0,50 mL/s). Les patients atteints d'insuffisance rénale grave n'ont pas fait l'objet d'études adéquates. L'utilisation de ZYNRELEF chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave est contre-indiquée (voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [4.1 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Considérations posologiques](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système rénal](#)).

En présence d'insuffisance rénale terminale, l'augmentation du volume de distribution peut entraîner des concentrations plus élevées de méloxicam libre (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [7.1 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières](#)).

Hémodialyse

Après l'administration d'une dose orale unique de méloxicam, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) libres étaient plus élevées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sous hémodialyse chronique (fraction libre de 1 %) que chez les volontaires en bonne santé (fraction libre de 0,3 %). L'hémodialyse n'a pas réduit la concentration plasmatique totale du médicament. Le méloxicam n'est pas dialysable (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver les trousse d'intervention ZYNRELEF à température ambiante (de 15 à 25 °C). La protéger de l'humidité et de la lumière.

Si les flacons de ZYNRELEF sont retirés de la trousse d'intervention, les conserver à température ambiante (de 15 à 25 °C). Protéger le produit de la lumière pendant l'entreposage.

Après utilisation, toute solution inutilisée doit être jetée.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : 1) bupivacaïne; 2) méloxicam

Nom chimique :

Bupivacaïne : 1-Butyl-N-(2,6-diméthylphényl)-2-pipéridinecarboxamide

Méloxicam : 1,1-Dioxyde de 4-hydroxy-2-méthyl-N-(5-méthyl-1,3-thiazol-2-yl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide

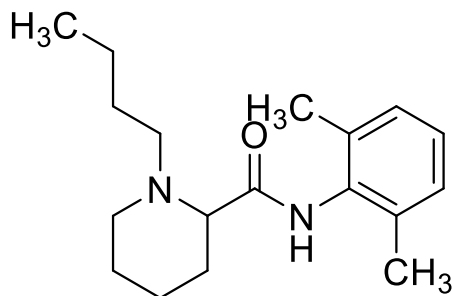
Formule moléculaire et masse moléculaire :

Bupivacaïne : $C_{18}H_{28}N_2O$ 288,4

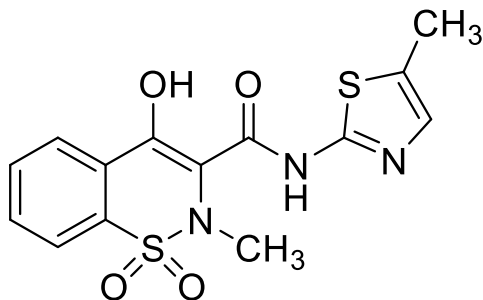
Méloxicam : $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ 351,4

Formule de structure :

Bupivacaïne :



Méloxicam :



Propriétés physicochimiques :

Bupivacaïne : la bupivacaïne se présente sous forme de poudre cristalline, de cristaux ou de granules allant de blanc à blanc cassé. La bupivacaïne est soluble à 2,4 g/L dans l'eau à 25 °C, > 100 g/L dans le méthanol à 25 °C. Elle est soluble dans le méthanol, l'éthanol et le dichlorométhane. La bupivacaïne a une valeur pKa de 8,1.

Méloxicam : le méloxicam est un solide jaune pâle, pratiquement insoluble dans l'eau; on observe une solubilité plus élevée dans les acides forts et les bases. Il est très légèrement soluble dans le méthanol.

Le méloxicam a un coefficient de partage apparent $(\log P)_{app} = 0,1$ dans *n*-octanol/solution tampon pH 7,4). Le méloxicam a des valeurs pKa de 1,1 et 4,2.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Analgésie postopératoire après une exostosectomie, une herniorrhaphie inguinale ouverte et une arthroplastie totale du genou

Deux études de phase 3 et une étude de phase 2b ont été réalisées chez un total de 1 052 patients subissant une exostosectomie (étude 301), une herniorrhaphie (étude 302) ou une arthroplastie totale du genou (étude 209). ZYNRELEF a été instillé directement dans le site opératoire à la fin de l'intervention, après l'irrigation finale et l'aspiration, mais avant la fermeture de la plaie (Tableau 8). Dans les deux études de phase 3, le chlorhydrate de bupivacaïne et le placebo de solution saline ont été administrés par injection et par instillation, respectivement. Dans l'étude de phase 2b, le chlorhydrate de bupivacaïne et le placebo de solution saline ont été administrés par injection périarticulaire.

Tableau 8 : Résumé des données démographiques des patients

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
301	Phase 3 : étude comparative avec placebo et avec traitement de référence, à répartition aléatoire, à double insu chez des patients subissant une exostosectomie	ZYNRELEF à 60 mg/1,8 mg Placebo de solution saline Chlorhydrate de bupivacaïne 0,5 % à 50 mg	412	47 ans (18-77)	Homme : 14 % Femme : 86 %
302	Phase 3 : étude comparative avec placebo et avec traitement de référence, à répartition aléatoire, à double insu chez des patients subissant une herniorrhaphie inguinale ouverte	ZYNRELEF à 300 mg/9 mg Placebo de solution saline Chlorhydrate de bupivacaïne 0,25 % à 75 mg	418	49 ans (18-83)	Homme : 94 % Femme : 6 %
209	Phase 2b : étude comparative avec placebo et avec traitement de référence, à répartition aléatoire et à double insu chez des patients subissant une arthroplastie totale du genou	ZYNRELEF à 400 mg/12 mg + ropivacaïne 0,5 % à 50 mg ZYNRELEF 400 mg/12 mg Placebo de solution saline Chlorhydrate de bupivacaïne 0,25 % à 125 mg	222	62 ans (33-85)	Homme : 49 % Femme : 51 %

Dans les deux études de phase 3, l'intensité de la douleur a été évaluée par les patients sur une échelle d'évaluation numérique (NRS-A) avec activité allant de 0 à 10 jusqu'à 72 heures après la dose. Après l'intervention chirurgicale, aucun schéma analgésique n'était prévu; cependant, les patients pouvaient prendre des médicaments de secours au besoin (10 mg d'oxycodone par voie orale toutes les 4 heures, 10 mg de morphine par voie intraveineuse [i.v.] toutes les 2 heures et/ou 1 000 mg d'acétaminophène par voie orale toutes les 6 heures). Les critères d'évaluation primaires et secondaires clés étaient identiques dans les deux études et comprenaient l'aire sous la courbe (ASC₀₋₇₂) des scores d'intensité de la douleur de la NRS (scores cumulatifs de la douleur) sur une période de 72 heures et d'autres critères d'évaluation basés sur la NRS après l'intervention chirurgicale.

Dans l'étude 301, ZYNRELEF a entraîné une réduction significative de l'intensité de la douleur comparativement au chlorhydrate de bupivacaïne et au placebo de solution saline pendant une période maximale de 72 heures (Tableau 9 et Figure 1). On a observé une réduction de la proportion de patients ayant présenté une douleur intense (NRS ≥ 7) à tout moment pour ZYNRELEF (54 %) comparativement au chlorhydrate de bupivacaïne (75 %) et au placebo de solution saline (83 %).

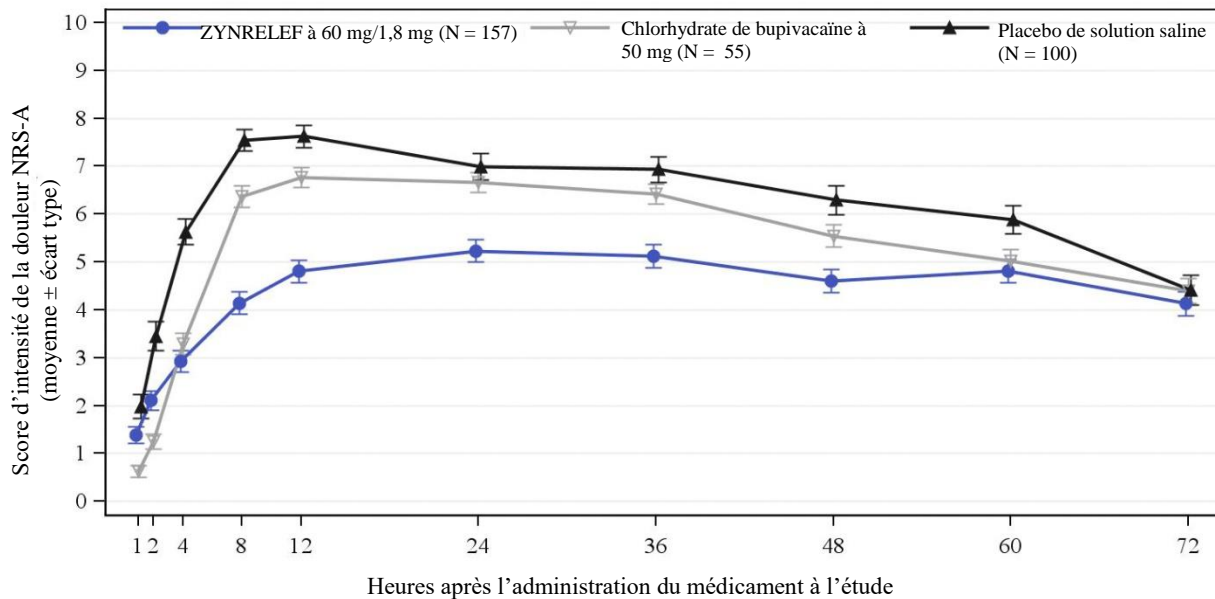
Tableau 9 : Résultats de l'étude 301 chez les patients subissant une exostosectomie

	ZYNRELEF à 60 mg/1,8 mg (N = 157)	Chlorhydrate de bupivacaïne à 50 mg (N = 155)	Placebo de solution saline (N = 100)
Critère d'évaluation principal : ASC₀₋₇₂ des scores d'intensité de la douleur de la NRS-A			
Moyenne (écart type)	323 (183)	393 (154)	445 (156)
Différence (IC à 95 %) par rapport au placebo	-122 (-164; -80) <i>p</i> < 0,0001		

Abréviations : ASC₀₋₇₂ = aire sous la courbe sur 72 heures; IC = intervalle de confiance; NRS-A (*numerical rating scale with activity*) = échelle d'évaluation numérique avec activité

Remarque : Les valeurs *p* reflètent les résultats d'une analyse de variance ayant un traitement randomisé comme principal effet. Pour garder le niveau de risque alpha de l'étude à 0,05, une hiérarchie de tests a été appliquée pour les critères d'évaluation primaires et secondaires clés.

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



Dans l'étude 302, ZYNRELEF a entraîné une réduction significative de l'intensité de la douleur comparativement au chlorhydrate de bupivacaine et au placebo (Tableau 10 et Figure 2). On a observé une réduction de la proportion de patients ayant présenté une douleur intense (NRS ≥ 7) à tout moment pour ZYNRELEF (49 %) comparativement au chlorhydrate de bupivacaine (60 %) et au placebo de solution saline (82 %).

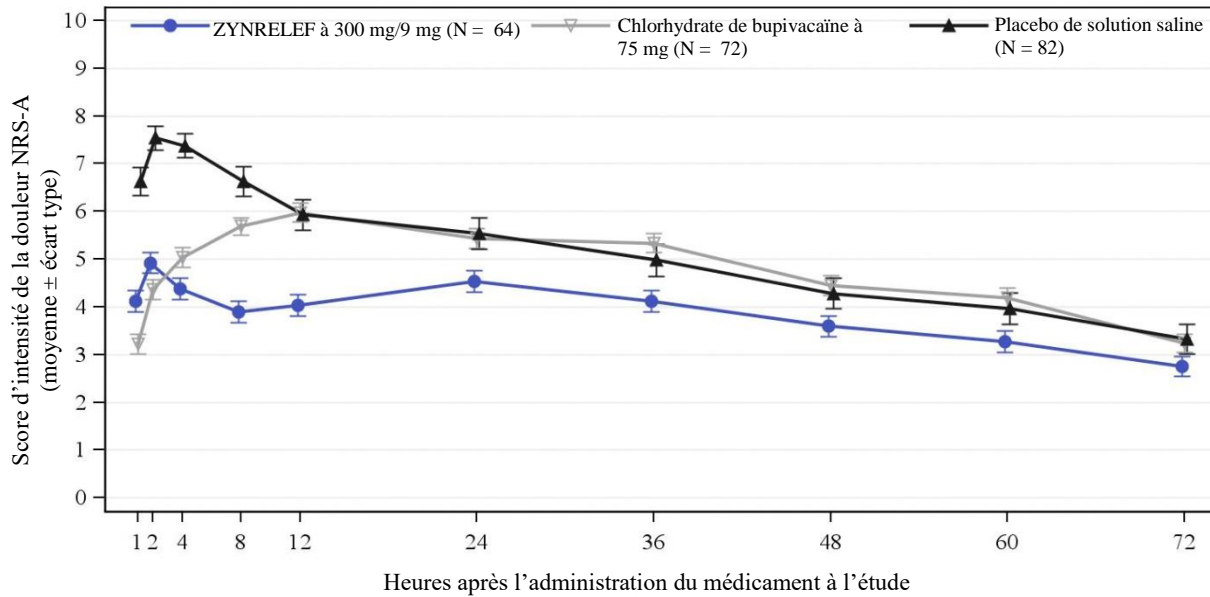
Tableau 10 : Résultats de l'étude 302 chez des patients subissant une herniorrhaphie inguinale ouverte

	ZYNRELEF à 300 mg/9 mg (N = 164)	Chlorhydrate de bupivacaine à 75 mg (N = 172)	Placebo de solution saline (N = 82)
Critère d'évaluation principal : ASC₀₋₇₂ des scores d'intensité de la douleur de la NRS-A			
Moyenne (écart type)	269 (174)	342 (158)	351 (171)
Différence (IC à 95 %) par rapport au placebo	-81 (-126; -37) <i>p</i> = 0,0004		

Abréviations : ASC₀₋₇₂ = aire sous la courbe sur 72 heures; IC = intervalle de confiance; NRS-A (*numerical rating scale with activity*) = échelle d'évaluation numérique avec activité

Remarque : Les valeurs *p* reflètent les résultats d'une analyse de variance ayant un traitement randomisé comme principal effet. Pour garder le niveau de risque alpha de l'étude à 0,05, une hiérarchie de tests a été appliquée pour les critères d'évaluation primaires et secondaires clés.

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



Dans l'étude de phase 2b, les patients ont reçu une dose orale unique de 150 mg de prégabaline et jusqu'à 1 g d'acétaminophène par voie i.v. avant l'intervention chirurgicale. L'intensité de la douleur a été évaluée par les patients sur une NRS au repos (NRS-R) allant de 0 à 10 jusqu'à 72 heures après la dose. Après l'intervention chirurgicale, aucun schéma analgésique n'était prévu et les patients n'étaient autorisés à prendre que des opioïdes de secours au besoin (10 mg d'oxycodone par voie orale toutes les 4 heures et/ou 10 à 15 mg de morphine par voie i.v. toutes les 2 heures). Les analgésiques non opioïdes n'étaient pas autorisés comme médicament de secours.

Dans l'étude 209, ZYNRELEF à 400 mg/12 mg en monothérapie ou en association avec de la ropivacaïne à faible dose (50 mg injectés dans la capsule postérieure) a été évalué par rapport au traitement de référence, à la bupivacaïne à 125 mg ou au placebo de solution saline. Le critère d'évaluation principal était l'ASC₀₋₄₈ des scores d'intensité de la douleur de la NRS-R (scores cumulatifs de la douleur) au cours des 48 premières heures et le critère d'évaluation secondaire clé était l'ASC₀₋₇₂ des scores d'intensité de la douleur de la NRS au cours des 72 premières heures. ZYNRELEF en monothérapie et ZYNRELEF en association avec la ropivacaïne à faible dose ont démontré une réduction significative de l'intensité de la douleur comparativement au placebo de solution saline pendant la période postopératoire de 72 heures (Tableau 11 et Figure 3).

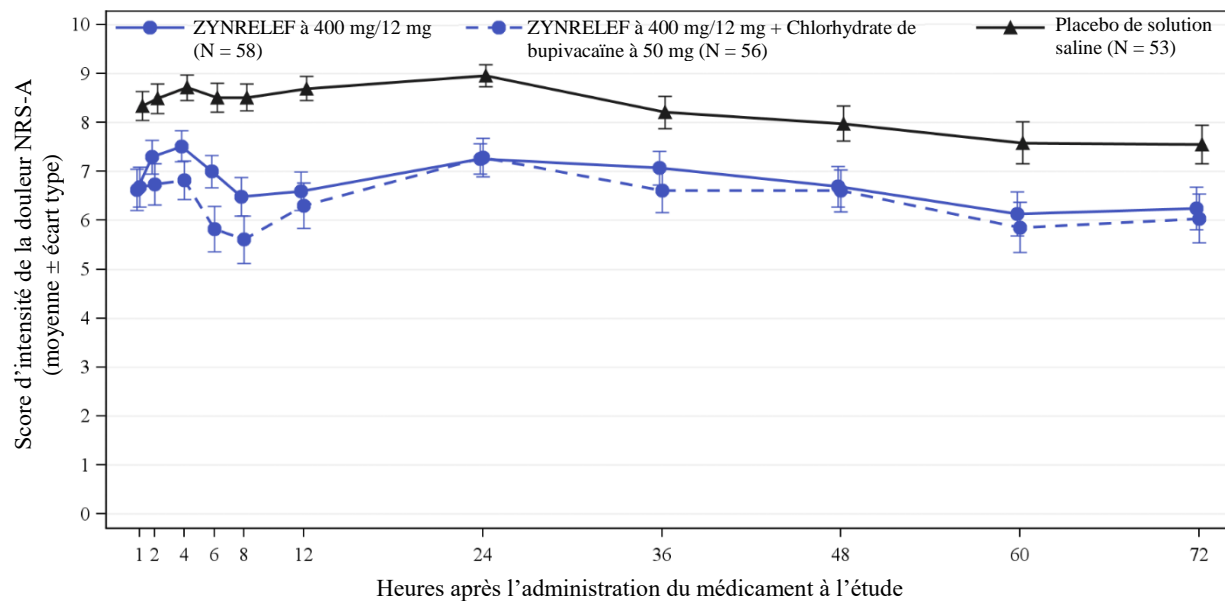
Tableau 11 : Résultats de l'étude 209 chez des patients subissant une arthroplastie totale du genou

	ZYNRELEF à 400 mg/12 mg + chlorhydrate de ropivacaïne à 50 mg (N = 56)	ZYNRELEF à 400 mg/12 mg (N = 58)	Placebo de solution saline (N = 53)
Critère d'évaluation principal : ASC₀₋₄₈ des scores d'intensité de la douleur de la NRS-R			
Moyenne (écart type)	307 (128)	322 (100)	396 (77)
Différence (IC à 95 %) par rapport au placebo	-89 (-128; -50) <i>p</i> < 0,0001	-74 (-113; -36) <i>p</i> = 0,0002	

Abréviations : ASC₀₋₄₈ = aire sous la courbe sur 48 heures; ASC₀₋₇₂ = aire sous la courbe sur 72 heures; IC = intervalle de confiance; NRS-R (*numerical rating scale at rest*) = échelle d'évaluation numérique au repos

Remarque : Les valeurs *p* reflètent les résultats d'une analyse de variance ayant un traitement randomisé comme principal effet. Pour garder le niveau de risque alpha de l'étude à 0,05, une hiérarchie de tests a été appliquée pour les critères d'évaluation primaires et secondaires clés.

Figure 3 : Intensité moyenne de la douleur sur 72 heures dans l'étude 209 (arthroplastie totale du genou) (avec et sans ropivacaïne)



16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Dose répétée

Dans les études de 28 jours évaluant des doses répétées chez le rat et le chien, aucun signe de toxicité générale du ZYNRELEF n'a été observé. ZYNRELEF a été administré par voie sous-cutanée toutes les 48 heures à des doses allant jusqu'à 25 et 0,75 mg/kg chez le rat et à 13 et 0,39 mg/kg chez le chien pour la bupivacaïne et le méloxicam, respectivement. Les observations comprenaient principalement des modifications inflammatoires non indésirables aux sites d'administration. Étant donné que l'incidence et la gravité de ces modifications étaient généralement comparables entre les doses faibles et élevées de bupivacaïne et de méloxicam, les excipients contenus dans la formulation (notamment le DMSO et le TEG-POE) ont été considérés comme contribuant à la réponse inflammatoire. Après une période de rétablissement de 14 jours, les modifications inflammatoires étaient d'incidence et de gravité inférieures ou se sont complètement résorbées.

Génotoxicité :

Le potentiel mutagène de ZYNRELEF n'a pas été déterminé. Une formulation de médicament en élaboration comprenant 10 % de bupivacaïne et 1,5 % de méloxicam avec une composition différente d'excipients n'a déterminé aucune activité génotoxique dans les résultats à un test bactérien d'induction de mutation inverse.

Cancérogénicité :

Aucune étude à long terme n'a été menée chez l'animal pour évaluer le potentiel cancérogène de ZYNRELEF.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Après l'administration de ZYNRELEF à des truies en lactation, la bupivacaïne et le méloxicam ont été détectés dans le lait, mais seule la bupivacaïne a été détectée dans le plasma des porcelets autorisés à téter le lait des animaux traités. Après l'injection sous-cutanée de ZYNRELEF, des produits d'hydrolyse du TEG-POE (triéthylène glycol, pentaérythritol et acide de triéthylène glycol) ont été détectés dans le lait maternel de truies en lactation, et dans le plasma et l'urine de porcelets.

L'effet de ZYNRELEF sur la fertilité n'a pas été déterminé.

Bupivacaïne

L'effet de la bupivacaïne sur la fertilité n'a pas été déterminé.

Aucun signe d'effet tératogène induit par le médicament n'a été observé chez les rats et les lapins ayant reçu des injections sous-cutanées de bupivacaïne seulement.

On a observé une diminution de la survie chez les ratons et un effet embryocide chez les lapins lorsque le chlorhydrate de bupivacaïne a été administré à des doses, respectivement, 1,6 et 1,7 fois supérieures à l'exposition quotidienne maximale, sur la base d'une dose calculée en fonction de la surface corporelle équivalent à une personne de 50 kg.

Méloxicam

Des études sur la reproduction chez le rat avec une administration par voie orale ont déjà montré une diminution des ovulations et une inhibition des implantations et des effets embryotoxiques (augmentation des résorptions) à des doses maternotoxiques de 1 mg/kg et plus. Les doses touchées

ont dépassé l'exposition quotidienne maximale (5,3 mg) par un facteur de 1,5 fois la dose, sur la base d'une dose calculée en fonction de la surface corporelle équivalent à une personne de 50 kg. Des effets fœtotoxiques à la fin de la gestation, communs pour tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, ont été décrits.

Des études de toxicité pour la reproduction chez le rat et le lapin n'ont pas révélé de tératogénicité jusqu'à des doses orales de 4 mg/kg chez le rat et de 80 mg/kg chez le lapin. Les doses de 2,5 mg/kg chez le rat et de 20 mg/kg et plus chez le lapin étaient embryotoxiques. La prolongation de la gestation et du travail, et l'augmentation de l'incidence des mortinaissances, qui est un phénomène bien connu de l'inhibition des prostaglandines, sont survenues dans l'étude périnatale et postnatale à des doses de 0,125 mg/kg et plus. Des études non cliniques indiquent que le méloxicam se retrouve dans le lait des rates qui allaitent.

Des études de toxicité pour la reproduction et le développement ont été menées avec une administration par voie orale de chaque excipient; pour le DMSO, la triacétine et le TEG-POE, une comparaison de la biodisponibilité entre l'exposition orale et sous-cutanée a permis de déterminer l'exposition sous-cutanée équivalente obtenue. Chez le fœtus, aucun effet toxique n'a été observé, et chez la mère, seul un effet toxique minime a été observé (pour le DMSO, chez le lapin). En ce qui concerne l'acide maléique, de légères augmentations des résorptions tardives ont été observées après l'administration par voie orale, avec des incidences comparables à celles des données historiques des groupes contrôles. En l'absence de renseignements à l'appui concernant l'exposition par rapport à une voie d'administration pertinente, la portée clinique de ces observations reste à déterminer.

Toxicologie particulière :

Tolérance locale

Dans les études sur la tolérance locale à dose unique, ZYNRELEF n'a eu aucun effet sur la cicatrisation osseuse chez le rat, la cicatrisation cutanée chez le pourceau miniature et la cicatrisation dans la réparation d'une hernie avec maille chirurgicale chez le lapin. Dans les études sur la tolérance locale dans la cicatrisation cutanée chez le pourceau miniature, des modifications inflammatoires non indésirables ont été observées au niveau des incisions. . Les modifications inflammatoires n'ont pas été associées à la présence de bupivacaïne ou de méloxicam dans ZYNRELEF, mais les excipients DMSO et TEG-POE ont été considérés comme ayant engendré ou exacerbé les réponses inflammatoires observées.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Bupivacaïne : Marcaine^{MD} (chlorhydrate de bopivacaïne injectable USP), 2,5 mg/mL, 5 mg/mL et 7,5 mg/mL, numéro de contrôle de la présentation 208287, monographie de produit, Pfizer Canada Inc. (6 SEPTEMBRE 2017)
2. Méloxicam : Apo-Meloxicam (comprimés de méloxicam), 7,5 mg et 15,0 mg, numéro de contrôle de la présentation 183487, monographie de produit, Apotex Inc. (20 AVRIL 2015)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **ZYNRELEF®**

Solution de bupivacaïne et de méloxicam à libération prolongée

Lisez ce qui suit attentivement avant de recevoir **ZYNRELEF**. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **ZYNRELEF**.

Mises en garde et précautions importantes

Si vous avez ou avez déjà eu l'une des affections médicales suivantes, consultez votre professionnel de la santé pour discuter de votre traitement par **ZYNRELEF** :

- Crise cardiaque ou angine
- Accident vasculaire cérébral (AVC) ou mini-AVC
- Insuffisance cardiaque congestive
- Ulcère ou saignement de l'intestin
- Grossesse en cours

Pour quoi **ZYNRELEF** est-il utilisé?

ZYNRELEF est un analgésique local utilisé chez les adultes pour atténuer la douleur après :

- l'ablation d'oignons,
- la réparation d'une hernie de l'aîne et
- le remplacement total du genou.

ZYNRELEF est appliqué dans la plaie au moment de l'intervention chirurgicale.

Comment **ZYNRELEF** agit-il?

ZYNRELEF est une association de deux médicaments qui agissent ensemble pour atténuer la douleur : bupivacaïne, un anesthésique local, et déclencher la libération méloxicam, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).

Quels sont les ingrédients dans **ZYNRELEF**?

Ingrédients médicinaux : bupivacaïne et méloxicam.

Ingrédients non médicinaux : diméthyl sulfoxyde, acide maléique, triacétine, triéthylène glycol-polyorthoester ou TEG-POE.

ZYNRELEF est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Il est offert en 4 tailles de flacon :

- 400 mg de bupivacaïne et 12 mg de méloxicam (14 mL dans un flacon à dose unique de 20 mL)
- 300 mg de bupivacaïne et 9 mg de méloxicam (10,5 mL dans un flacon à dose unique de 20 mL)
- 200 mg de bupivacaïne et 6 mg de méloxicam (7 mL dans un flacon à dose unique de 10 mL)

- 60 mg de bupivacaïne et 1,8 mg de méloxicam (2,3 mL dans un flacon à dose unique de 10 mL)

ZYNRELEF ne doit pas vous être administré si :

- vous êtes allergique à la bupivacaïne et/ou au méloxicam ou à tout autre ingrédient de ce médicament;
- vous êtes allergique à d'autres anesthésiques locaux de la même classe que la bupivacaïne (comme la lidocaïne, la mépivacaïne, la prilocaïne, la lévobupivacaïne et la ropivacaïne);
- vous développez l'un des symptômes suivants après avoir pris de l'aspirine ou d'autres AINS :
 - respiration sifflante, oppression thoracique, essoufflement (asthme);
 - blocage nasal dû à un gonflement de la paroi de votre nez (polypes nasaux);
 - éruptions cutanées/urticaire ou réactions cutanées graves;
 - gonflement soudain de la peau ou des muqueuses, comme un gonflement autour des yeux, du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge, rendant possiblement la respiration difficile (œdème de Quincke);
- vous avez besoin d'un anesthésique local pendant l'accouchement (bloc paracervical);
- vous subissez un pontage coronarien (pontage aortocoronarien);
- vous êtes atteint d'insuffisance cardiaque grave;
- vous avez de graves problèmes de foie;
- vous êtes atteint d'insuffisance rénale grave et ne recevez pas de dialyse;
- vous êtes enceinte et à un stade avancé de la grossesse (28 semaines ou plus tard).

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir ZYNRELEF, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez des problèmes cardiaques, avez déjà subi un accident vasculaire cérébral ou pensez que vous pourriez être à risque de présenter ces affections;
- vous avez déjà présenté un saignement de l'estomac ou du tractus gastro-intestinal, un ulcère d'estomac ou une inflammation de l'estomac (gastrite);
- vous êtes atteint d'asthme ou de diabète;
- vous avez des problèmes de foie;
- vous avez des problèmes de reins;
- vous êtes atteint d'une affection sanguine génétique (méthémoglobinémie);
- vous êtes enceinte, si vous allaitez, ou si vous pensez être enceinte ou prévoyez le devenir.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ZYNRELEF :

- Médicaments utilisés pour traiter un battement de cœur irrégulier (arythmie), comme le procaïnamide, le disopyramide, la méxilétine et le flécaïnide
- Médicaments utilisés pour traiter les maladies du cœur et des reins (comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [ECA], les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ou les bêta-bloquants)
- Aspirine
- Tout diurétique

- Lithium utilisé pour traiter les troubles de l'humeur
- Anticoagulants, comme la warfarine
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou salicylates (p. ex., le diflunisal, le salsalate) utilisés pour traiter la douleur après votre intervention chirurgicale
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN) pour traiter la dépression
- Digoxine utilisée pour traiter les problèmes cardiaques ou l'insuffisance cardiaque
- Méthotrexate utilisé pour traiter certains types de cancer
- Cyclosporine utilisée comme immunosuppresseur
- Pemetrexed utilisé pour traiter le mésothéliome pleural et le cancer du poumon

Mentionnez à votre professionnel de la santé si vous prenez des médicaments pour tout problème de santé, même s'ils ne sont pas liés à votre intervention chirurgicale, car ils peuvent interagir avec les médicaments utilisés pour votre intervention chirurgicale.

Comment prendre ZYNRELEF :

- ZYNRELEF est appliqué une seule fois par votre professionnel de la santé pendant l'intervention chirurgicale.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient selon le type d'intervention chirurgicale que vous subissez.

Surdosage :

Les effets secondaires graves de ZYNRELEF peuvent nécessiter un traitement spécial et le professionnel de la santé qui vous traite est formé pour prendre en charge ces situations.

Avisez immédiatement votre professionnel de la santé si vous présentez l'un ou l'autre de ces signes ou de ces symptômes précoces :

- Étourdissements ou sensation de tête légère
- Engourdissement des lèvres et autour de la bouche
- Engourdissement de la langue
- Problèmes auditifs
- Problèmes de vision

Les effets secondaires plus graves liés à l'administration d'une trop grande quantité de ZYNRELEF comprennent des problèmes d'élocution, des soubresauts musculaires, des tremblements, des convulsions et une perte de conscience. Si l'un de ces effets se produit, **consultez immédiatement un médecin.**

Dose oubliée :

ZYNRELEF n'est administré qu'une seule fois en dose unique pendant l'intervention chirurgicale. Par conséquent, vous ne manquerez pas de dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ZYNRELEF?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ZYNRELEF. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Soudaines **réactions allergiques mortelles** (comme l'anaphylaxie). Si vous pensez que ZYNRELEF cause une réaction allergique, **avisez immédiatement votre professionnel de la santé**. Les symptômes peuvent comprendre :

- Apparition soudaine d'une éruption cutanée
- Démangeaisons ou urticaire
- Enflure du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps
- Essoufflement, respiration sifflante ou difficulté à respirer

Réactions cutanées mortelles. Avisez immédiatement votre professionnel de la santé si vous présentez :

- des taches rougeâtres en forme de cible, des marques rouges ou des zones pourpres sur l'estomac, la poitrine, le dos, la bouche, la gorge, les yeux, le nez ou les organes génitaux;
- une desquamation ou la formation de cloques sur la peau;
- des symptômes pseudogrippaux.

Des réactions cutanées graves potentiellement mortelles ont été signalées avec les médicaments contenus dans ZYNRELEF.

Saignement ou ulcères gastro-intestinaux. Avisez immédiatement votre professionnel de la santé si vous présentez :

- des selles noires;
- du sang dans vos selles;
- une douleur à l'estomac.

Les saignements ou les ulcères gastro-intestinaux peuvent parfois être graves et potentiellement mortels, en particulier chez les personnes âgées.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Affections du système nerveux : étourdissements, céphalée	√		
COURANT			
Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, constipation		√	
Problèmes de goût.		√	
Affections cardiaques : battement de cœur anormalement lent, hypotension artérielle		√	
Réactions au site de l'intervention chirurgicale : enflure, rougeur, chaleur, infection ou cicatrisation anormale		√	
Trouble sanguin : faible nombre de globules rouges dans le sang (anémie), augmentation du nombre de globules blancs		√	
Affections de la peau : transpiration excessive, odeur corporelle désagréable		√	
PEU COURANT			
Évanouissement		√	
Problèmes cardiaques : battement de cœur anormalement lent, battement de cœur anormal.		√	
Problèmes respiratoires : respiration plus lente que la normale		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visiter le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conservez le produit à température ambiante (de 15 à 25 °C) dans l'emballage d'origine.

Protégez-le de la lumière et de l'humidité.

Gardez-le hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de ZYNRELEF :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>) ou sur le site Web du fabricant (<https://www.ZYNRELEF.com>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 844 437-6611.

Le présent dépliant a été rédigé par Heron Therapeutics, Inc.

ZYNRELEF® est une marque déposée de **Heron Therapeutics, Inc.**

© 2022-2023 **Heron Therapeutics, Inc.** Tous droits réservés.

Dernière révision : 1er juin 2023