

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml roztok na ránu s prodlouženým uvolňováním

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml roztok na ránu s prodlouženým uvolňováním

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml roztok na ránu s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje bupivacainum 29,25 mg a meloxicamum 0,88 mg.

Zynrelef roztok s prodlouženým uvolňováním je dodáván v následujících dávkách:

- 60 mg/1,8 mg bupivacainum/meloxicamum.
- 200 mg/6 mg bupivacainum/meloxicamum.
- 400 mg/12 mg bupivacainum/meloxicamum.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Roztok na ránu s prodlouženým uvolňováním.

Průhledná, nažloutlá až žlutá viskózní kapalina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Zynrelef je indikován k léčbě somatické pooperační bolesti u chirurgických ran malé až střední velikosti u dospělých (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Zynrelef je třeba podávat v zařízení, kde je k dispozici vyškolený personál a vybavení pro okamžitou léčbu pacientů, u nichž se projeví známky neurologické nebo kardiální toxicity.

Dávkování

Doporučená dávka závisí na velikosti místa chirurgického výkonu a požadovaném objemu pro pokrytí postižených tkání v rámci místa chirurgického výkonu, které by mohlo způsobovat tvorbu bolesti. Je třeba zajistit, že nebude použit v přebytku, který by mohl být vytlačován z místa výkonu během uzavírání zvláště u malých uzavřených chirurgických prostorů (viz bod 4.4).

Objem, který bude odebrán, počítá se zadržením v aplikátoru s koncovkou Luer lock. Příklady objemu, který bude odebrán, a dávky dostupné k podání jsou následující:

- Bunionektomie – až do 2,3 ml (60 mg/1,8 mg)
- Otevřená operace tříselné kýly – až do 10,5 ml (300 mg/9 mg)

Maximální celková dávka přípravku Zynrelef, která se bude aplikovat, nesmí překročit 400 mg/12 mg (14 ml).

Použití s jinými anestetiky

Při použití přípravku Zynrelef s jinými lokálními anestetiky se musí vzít v úvahu celková expozice lokálním anestetikům během 72 hodin. Celkem maximální podaná dávka bupivakainu nesmí překročit 400 mg/den.

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let věku)

Starší pacienti by měli dostávat snížené dávky odpovídající jejich věku a fyzické kondici. Protože starší pacienti mohou mít sníženou funkci ledvin, mělo by se to při výběru dávky vzít v úvahu.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou ledvin není nutná úprava dávky přípravku Zynrelef (viz bod 5.2). Použití přípravku Zynrelef je kontraindikováno u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin bez dialýzy (viz bod 4.3) a použití u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin na dialýze (viz bod 4.4) se nedoporučuje.

Porucha funkce jater

Žádné úpravy dávky přípravku Zynrelef není zapotřebí u pacientů s lehkou až těžkou závažnou poruchou funkce jater. Pacienty je nutné sledovat s ohledem na známky zhoršení funkce jater (viz bod 4.4 a 5.2). Použití přípravku Zynrelef u pacientů s těžkou poruchou funkce jater je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Zynrelef u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Intralezionální podání.

Přípravek Zynrelef je určen k použití v místě chirurgického výkonu.

Přípravek Zynrelef je určen k podání v jednorázové dávce.

Přípravek Zynrelef je nutné připravovat a podávat pouze pomocí sterilních komponent dodávaných v balení pro výkon (hrot se zavzdušněním na injekční lahvičku, injekční stříkačka, aplikátor s koncovkou Luer lock). Úplný návod k použití je uveden v příbalové informaci pro použití zdravotníky.

Přípravek Zynrelef je nutno podávat do míst chirurgického výkonu po závěrečné irigaci a odsátí a před šitím. Pokud bude zahrnuto více tkáňových vrstev, roztok je nutno aplikovat po konečné irigaci a odsátí každé vrstvy před uzavřením.

Přípravek Zynrelef se nepodává injekčně, je třeba jej aplikovat bez jehly na tkáňové vrstvy pod kožní incizi. Roztok neaplikujte na kůži. Je zapotřebí aplikovat dostatečné množství roztoku k pokrytí tkání. Před nebo během uzavírání rány setřete přebytečný Zynrelef z kůže.

Při vázání uzlů na monofilních stezích může kontakt s přípravkem Zynrelef, v důsledku jeho viskozity, způsobit uvolnění či rozvázání uzlů. Minimalizujte podávání přípravku Zynrelef v blízkosti linie řezu a přebytečné množství přípravku Zynrelef na kůži před šitím setřete. Při použití monofilních stehů se doporučují tři (3) nebo více uzlů zakončených vícenásobným uzlem (např. chirurgickým uzlem). Zvažte použití pleteného nebo ostnatého šicího vlákna, obzvláště při zavírání hlubších vrstev.

Návod k přípravě tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Pacienti se známou hypersenzitivitou na jakékoli lokální anestetické nebo nesteroidní protizánětlivé léky amidového typu (NSAID). Meloxikam se nesmí podávat pacientům, u nichž se po podání kyseliny acetylsalicylové nebo jiných NSAID objevily známky astmatu, nazální polypy, angioneurotický edém nebo urtikárie.
- Třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6).
- Aortokoronární bypass (CABG, coronary artery bypass graft) (viz bod 4.4).
- Závažné srdeční selhání (viz bod 4.4)
- Závažné poškození funkce jater (viz bod 4.4).
- Závažné poškození funkce ledvin bez dialýzy (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinnost a bezpečnost nebyla zjištěna u velkých chirurgických výkonů včetně chirurgických výkonů v krajině břišní, vaskulární chirurgie a hrudních výkonů (viz bod 5.1). Používání tohoto léčivého přípravku u velkých chirurgických výkonů se nedoporučuje.

Systémová toxicita lokálního anestetika (LAST)

Protože existuje potenciální riziko závažných, život ohrožujících nežádoucích účinků spojených s podáváním bupivakainu, musí být jakýkoli přípravek obsahující bupivakain podáván v zařízení, kde je k dispozici vyškolený personál a vybavení pro rychlou léčbu pacientů, u nichž je prokázána neurologická nebo srdeční toxicita.

Bupivakain může vyvolat akutní toxické účinky na centrální nervový a kardiovaskulární systém, je-li použit pro lokální anestetické výkony vedoucí k vysokým koncentracím léčivé látky v krvi. To je zejména případ po neúmyslném intravaskulárním podání nebo injekci do vysoce vaskularizovaných oblastí. V souvislosti s vysokými systémovými koncentracemi bupivakainu byly hlášeny komorová arytmie, fibrilace komor, náhlý kardiovaskulární kolaps a smrt. Odpovědný lékař musí učinit nezbytná opatření, aby se vyhnul systémové toxicitě lokálního anestetika (viz bod 4.2).

Mezi pacienty, kteří vyžadují zvláštní pozornost, aby se snížilo riziko nebezpečných nežádoucích účinků, patří:

- Starší pacienti a pacienti ve špatném celkovém stavu mají dostávat snížené dávky odpovídající jejich fyzickému stavu.
- Pacienti s částečnou nebo úplnou srdeční bloádou – vzhledem k tomu, že lokální anestetika mohou potlačit vedení myokardu.
- Pacienti s pokročilým onemocněním jater nebo těžkou renální dysfunkcí.

Toxické účinky lokálních anestetik jsou aditivní a jejich podávání má být prováděno s opatrností, včetně monitorování neurologických a kardiovaskulárních účinků souvisejících s LAST.

Kardiovaskulární systém

Klinické hodnocení a epidemiologické údaje naznačují, že používání některých NSAID (konkrétně ve vysokých dávkách a při dlouhodobé léčbě) může být spojeno s malým zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (například infarktem myokardu a cévní mozkovou příhodou). Není k dispozici dostatek údajů pro vyloučení takového rizika u přípravku Zynrelef. Používání přípravku Zynrelef u pacientů s nedávným infarktem myokardu je třeba se vyhnout, pokud se neočekává, že přínosy převáží nad rizikem opakujících se kardiovaskulárních trombotických příhod.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenzí, městnavým srdečním selháním, rozvinutou ischemickou chorobou srdeční, onemocněním periferních arterií, a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním je nutno léčit přípravkem Zynrelef po pečlivé úvaze.

Gastrointestinální systém

Gastrointestinální (GI) krvácení, ulcerace nebo perforace, které mohou být fatální, byly hlášeny u všech nesteroidních antiflogistik kdykoli během léčby, s varovnými příznaky nebo bez nich, nebo s předchozí anamnézou závažných GI příhod. Jelikož přípravek Zynrelef obsahuje meloxikam, NSAID, měl by zdravotnický personál zůstat bdělý vůči známám a příznakům GI ulcerace a krvácení. Pokud existuje podezření na závažnou GI nežádoucí reakci, je třeba neprodleně zahájit vyšetření a léčbu.

Riziko gastrointestinálního krvácení, ulcerace nebo perforace je vyšší s rostoucími dávkami NSAID u pacientů se vředy v anamnéze a u starších pacientů. U těchto pacientů je nutno zvážit kombinovanou léčbu protektivními léčivými přípravky (např. misoprostolem nebo inhibitory protonové pumpy) a totéž platí pro pacienty vyžadující souběžné podávání kyseliny acetylsalicylové v nízké dávce nebo jiných léčivých látek, které pravděpodobně zvýší GI riziko (viz níže a bod 4.5).

Pacienti s anamnézou GI toxicity, zejména pokud jsou starší, by měli být upozorněni, aby hlásili jakékoli neobvyklé břišní příznaky (zejména krvácení do GI traktu).

Opatrnost se doporučuje u pacientů, kteří současně užívají léčivé přípravky, které by mohly zvýšit riziko ulcerace nebo krvácení, jako je heparin, antikoagulační jako je warfarin nebo jiná NSAID, včetně kyseliny acetylsalicylové podávané v protizánětlivých dávkách (≥ 1 g, při jednorázovém příjmu, nebo ≥ 3 g, jako celkové denní množství) (viz bod 4.5).

Závažné kožní reakce

Při použití meloxikamu byly hlášeny život ohrožující kožní účinky (jako jsou Stevensův-Johnsonův syndrom [SJS] a toxická epidermální nekrolýza [TEN]). Pacienty je nutno upozornit na známky a příznaky a pečlivě sledovat v souvislosti s kožními reakcemi. Nejvyšší riziko výskytu SJS nebo TEN nastává během prvních týdnů léčby. Pokud pacient trpí rozvinutým SJS nebo TEN při používání meloxikamu, přípravek Zynrelef se u tohoto pacienta nesmí nikdy podávat.

Sledování funkce jater a ledvin

U meloxikamu byla hlášena občasná zvýšení hladin sérových transamináz, zvýšení sérového bilirubinu nebo jiných parametrů jaterních funkcí, jakož i zvýšení sérového kreatininu a dusíku v močovině v krvi, jakož i další laboratorní poruchy. Většina těchto případů zahrnovala přechodné a mírné abnormality. U pacientů je třeba sledovat známky zhoršující se funkce jater nebo ledvin.

Renální toxicita a porucha funkce ledvin

Renální toxicita byla pozorována u pacientů, u nichž mají renální prostaglandiny kompenzační úlohu při udržování renální perfuze. U těchto pacientů může podávání NSAID způsobit na dávce závislé snížení tvorby prostaglandinů a sekundárně průtoku krve ledvinami, což může vyvolat zjevnou dekompenzaci ledvin. Mezi pacienty s největším rizikem výskytu této reakce patří osoby se zhoršenou funkcí ledvin, nefrotickým syndromem, lupusovou nefropatií, dehydratací, hypovolémií, srdečním selháním, těžkou jaterní dysfunkcí, ti, kteří užívají diuretika, inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) nebo antagonisty angiotensinu II a starší pacienti.

U pacientů s poškozením funkce ledvin nebo jater, srdečním selháním, dehydratací nebo hypovolémií by po podání přípravku Zynrelef měla být sledována funkce ledvin.

Renální účinky meloxikamu mohou urychlit progresi renální dysfunkce u pacientů s již dříve existujícím onemocněním ledvin.

Z kontrolovaných klinických studií nejsou k dispozici žádné informace týkající se použití meloxikamu u pacientů s pokročilým onemocněním ledvin. Protože jsou některé metabolity meloxikamu vylučovány ledvinami, nedoporučuje se použití přípravku Zynrelef u dialyzovaných pacientů s těžkým poškozením ledvin, pokud se neočekává, že přínosy převáží nad rizikem zhoršení renálních funkcí.

Přípravek Zynrelef je kontraindikován u nedialyzovaných pacientů s těžkým poškozením ledvin (viz bod 4.3).

Porucha funkce jater

Protože je bupivakain metabolizován játry, je nutno vysoké dávky používat opatrně u pacientů s onemocněním jater. Ve větším ohrožení vzniku toxických koncentrací v plazmě jsou pacienti se závažným onemocněním jater kvůli jejich neschopnosti normálně metabolizovat lokální anestetika. Použití přípravku Zynrelef u pacientů s těžkou poruchou funkce jater je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Hyperkalémie

U meloxikamu byla hlášena zvýšení sérových koncentrací draslíku včetně hyperkalémie u pacientů s diabetem nebo podstupujících souběžnou léčbu, o níž je známo, že zvyšuje koncentrace draslíku. Přípravek Zynrelef by se měl používat u pacientů s hyperkalémií pouze v případě, že přínosy převáží na riziky.

Chondrolýza

Objevila se postmarketinková hlášení chondrolýzy u pacientů, kteří dostávali pooperační intraartikulární kontinuální infúzi lokálních anestetik. Většina hlášených případů chondrolýzy se týkala ramenního kloubu. Vzhledem k mnohonásobným přispívajícím faktorům a nekonzistentnosti v odborné literatuře ohledně mechanismu účinku nebyla příčinná souvislost stanovena. Intraartikulární kontinuální infúzi přípravku Zynrelef je nutné se vyhnout.

Zhoršené hojení rány

U pacientů po bunionektomii bylo pozorováno zhoršené hojení rány (viz bod 4.8). U malých, uzavřených prostorů chirurgického výkonu nepodávejte nadměrný objem (viz bod 4.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Bupivakain

Bupivakain by měl být používán s opatrností u pacientů dostávajících jiná lokální anestetika nebo léčivé látky strukturálně související s lokálními anestetiky amidového typu, např. určitá antiarytmika, jako je lidokain a mexiletin, protože systémové toxické účinky se sčítají (viz bod 4.4).

Meloxikam

Inhibitory ACE, antagonisté angiotenzinu II

NSAID mohou snižovat antihypertenzní účinek inhibitorů ACE, antagonisté angiotenzinu II nebo beta blokátorů (včetně propranololu).

U pacientů, kteří jsou starší, trpí objemovou deplecí (včetně pacientů na diuretické terapii) nebo mají poškozenou funkci ledvin, může souběžné podávání NSAID s inhibitory ACE nebo antagonisty angiotenzinu II vést ke zhoršení funkce ledvin včetně možného akutního selhání funkce ledvin, které je obvykle vratné.

Pacienty na inhibitech ACE, antagonistech angiotenzinu II nebo beta blokátorech je nutné sledovat po léčbě přípravkem Zynrelef, aby se zajistilo dosažení žádoucího krevního tlaku. U pacientů, kteří jsou starší, trpí objemovou deplecí nebo mají poškození funkce ledvin, je nutné sledovat známky zhoršení funkce ledvin (viz bod 4.4).

Diuretika

Pacienty užívající diuretika je nutné po léčbě přípravkem Zynrelef sledovat s ohledem na známky zhoršující se funkce ledvin navíc k zajištění diuretické účinnosti včetně antihypertenzních účinků.

Lithium

Bylo hlášeno, že NSAID zvyšují hladiny lithia v krvi (kvůli sníženému vylučování lithia ledvinami), které může dosáhnout toxických hodnot. Souběžné užívání lithia a NSAID se nedoporučuje. Pokud se použití přípravku Zynrelef s lithiem bude jevit nezbytným, je nutné sledovat pacienty s ohledem na známky toxicity lithia po léčbě přípravkem Zynrelef.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Zynrelef těhotným ženám nejsou k dispozici.

Bupivakain

Údaje o podávání bupivakainu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly snížené přežití mláďat a embryotoxické účinky (viz bod 5.3).

Meloxikam

Inhibice syntézy prostaglandinu může nepříznivě ovlivňovat těhotenství a/nebo vývoj embrya/plodu. Data z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratu, srdeční malformace a gastroschízy po použití inhibitoru syntézy prostaglandinu v časném těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulární malformace se zvýšilo z méně než 1 % až na přibližně 1,5 %. Má se za to, že riziko vzrůstá s dávkou a dobou trvání terapie. Ukázalo se, že podávání inhibitoru syntézy prostaglandinu u zvířat vedlo ke zvýšené ztrátě před implantací embrya a po ní a k letalitě embrya a plodu. Kromě toho byly u zvířat po podání inhibitoru syntézy prostaglandinů během geneze orgánů hlášeny zvýšené incidence různých malformací včetně kardiovaskulárních.

Od 20. týdne těhotenství může meloxikam v přípravku Zynrelef způsobit oligohydramnion v důsledku fetální renální dysfunkce. K tomu může dojít krátce po léčbě a tento stav obvykle odezní. Kromě toho byly po léčbě meloxikamem ve druhém trimestru hlášeny případy konstrikce ductus arteriosus, z nichž většina odezněla po ukončení léčby. Během prvního a druhého trimestru těhotenství se proto přípravek Zynrelef nemá podávat, pokud to není nezbytně nutné. Pokud je přípravek Zynrelef používán ženou, která se pokouší otěhotnět, nebo během prvního a druhého trimestru těhotenství, má být dávka co nejnížší. Po expozici přípravku Zynrelef od 20. týdne gestace dále se má zvážet předporodní sledování s ohledem na oligohydramnion a konstrikce ductus arteriosus.

Během třetího trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinů vystavit plod následujícímu:

- kardiopulmonální toxicitě (s předčasnou konstrikcí/uzavřením ductus arteriosus a pulmonální hypertenzí),
- renální dysfunkci (viz výše).

Matku a novorozence na konci těhotenství mohou vystavit:

- možnému prodloužení doby krvácení, antiagregačnímu účinku, který může nastat již při velmi nízkých dávkách,
- inhibici kontrakcí dělohy s následným opožděným nebo prodlouženým porodem.

V důsledku toho je přípravek Zynrelef kvůli své složce, meloxikamu, kontraindikován během třetího trimestru těhotenství (viz bod 4.3).

Kojení

Bupivakain a meloxikam se v malém množství vylučují do lidského mateřského mléka. Na základě klinické studie by celková odhadovaná průměrná dávka přecházející na kojence z mateřského mléka

byla u bupivakainu přibližně 0,3 % a u meloxikamu 1,0 % dávky podané matce s úpravou podle tělesné hmotnosti.

Protože však účinky expozice přípravku Zynrelef na kojené novorozence/děti nejsou známy, na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby přípravkem Zynrelef pro matku je nutno rozhodnout, zda zahájit nebo přerušit kojení.

Fertilita

Studie hodnotící účinky přípravku Zynrelef na fertilitu mužů a žen nebyly provedeny.

Používání meloxikamu může narušovat fertilitu žen, které se pokouší počít dítě. U žen, které mají obtíže s početím nebo které podstupují vyšetření neplodnosti, je nutné používat přípravek Zynrelef pouze v případě, že výhody převažují nad riziky.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Bupivakain má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Přípravek Zynrelef může mít velmi mírný účinek na duševní funkci a koordinaci i v případě absence zjevné toxicity pro centrální nervový systém (CNS) a může dočasně zhoršit lokomoci a pozornost.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějším nežádoucím účinkem byla závrať (15,1 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky jsou založeny na zkušenostech z klinických hodnocení a jsou zobrazeny podle třídy orgánových systémů a frekvence v následující tabulce 1. V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Frekvence nežádoucích účinků se vyjadřuje podle následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené pro přípravek Zynrelef

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté
Poruchy nervového systému	Závrať	Dysgeuzie
Srdeční poruchy		Bradykardie
Cévní poruchy		Hypotenze
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Abnormální zápach kůže
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Celulitida Zhoršené hojení* Lokální reakce v místě Lokální otok v místě Lokální erytém v místě Periferní otok

* Zhoršené hojení rány, včetně dehiscence rány, bylo pozorováno u pacientů po bunionektomii (model chirurgického výkonu s malým, uzavřeným prostorem, který je dostupný pro podání přípravku).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměrů přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Bupivakain

Náhodné intravaskulární injekce bupivakainu mohou způsobit okamžité (v řádu sekund až několika minut) systémové toxické účinky. V případě předávkování se systémová toxicita objeví později (15-60 minut po injekci) vzhledem k pomalejšímu zvyšování koncentrace lokálního anestetika v krvi.

Akutní systémová toxicita

Systémové toxické účinky primárně zahrnují CNS a kardiovaskulární systém.

Toxicita pro centrální nervový systém

Toxicita pro CNS je odstupňovanou odpovědí s příznaky a známkami eskalující závažnosti. Prvními příznaky jsou obvykle cirkumorální parestézie, necitlivost jazyka, točení hlavy, hyperakuzie, tinnitus a poruchy vizu. Dysartrie, svalové záškuby nebo třesy se zhoršují a předcházejí nástupu generalizovaných konvulzí. Tyto známky se nesmí chybně zaměňovat za neurotické chování. Může následovat bezvědomí a záchvat grand mal, které mohou trvat od několika málo sekund až po několik minut. Po konvulzích se rychle rozvíjí hypoxie a hyperkapnie kvůli zvýšené svalové aktivitě společně s narušeným dýcháním a případnou ztrátou funkčních dýchacích cest. V závažných případech může dojít ke vzniku apnoe. Toxické účinky lokálních anestetik zvyšuje a prodlužuje acidóza, hyperkalémie a hypoxie.

Zotavení způsobuje redistribuce léčivého přípravku obsahujícího lokální anestetikum z centrálního nervového systému a následný metabolismus a vylučování. Zotavení může být rychlé, pokud nebyla injikována velká množství bupivakainu.

Toxicita pro kardiovaskulární systém

Toxicita pro kardiovaskulární systém může být pozorována v závažných případech a všeobecně ji předchází známky toxicity v centrálním nervovém systému. U pacientů pod silnou sedací nebo po podání celkového anestetika mohou být nepřítomné prodromální příznaky CNS. V důsledku vysokých systémových koncentrací lokálních anestetik se může vyskytnout hypotenze, bradykardie, arytmie a dokonce i srdeční zástava, ale ve vzácných případech nastala srdeční zástava bez prodromálních účinků CNS.

Léčba akutní toxicity

Pokud se objeví známky akutní systémové toxicity, je zapotřebí okamžitě zastavit podávání přípravku Zynrelef.

Při první známce toxicity je nutné podávat kyslík.

Prvním krokem při léčbě konvulzí, stejně tak při ventilaci nebo apnoe, je věnovat bezprostřední pozornost udržování průchozích dýchacích cest a asistované či řízené ventilaci kyslíkem a poskytovat dávkovací systém schopný povolit bezprostřední přetlak v dýchacích cestách prostřednictvím masky. Bezprostředně po institucionalizaci těchto ventilačních opatření je třeba vyhodnotit adekvátnost oběhu, mít na paměti, že léčivé přípravky použité k léčbě konvulzí někdy potlačují oběh, jsou-li podávány intravenózně. Pokud konvulze přetrvávají navzdory dostatečné podpoře dýchání, a pokud to stav oběhu umožňuje, mohou být intravenózně podány po malých přírůstcích velmi krátkodobě působící barbituráty (jako je thiopental nebo thiamylal) nebo benzodiazepiny (jako je diazepam). Před použitím anestetik by měl být lékař obeznámen s těmito antikonvulzivními léčivými přípravky. Podpůrná léčba oběhové deprese může vyžadovat podání intravenózních tekutin a případně vazopresoru, což diktuje klinická situace (jako je efedrin pro zvýšení kontrakční síly myokardu).

Pokud nebude okamžitě léčena, jak konvulze, tak kardiovaskulární deprese mohou vést k hypoxii, acidóze, bradykardii, arytmiím a srdeční zástavě. Pokud by snad došlo k srdeční zástavě, je nutné zajistit standardní kardiopulmonální resuscitační opatření.

Endotracheální intubace, používání léčivých přípravků a techniky známé lékaři mohou být indikovány po počátečním podání kyslíku maskou, pokud se vyskytnou potíže při udržování průchodnosti dýchacích cest pacienta nebo pokud je indikována prodloužená ventilační podpora (asistovaná nebo řízená).

Meloxikam

S předávkováním meloxikamem jsou omezené zkušenosti.

Příznaky po akutním předávkování NSAID jsou obvykle omezeny na letargii, ospalost, nauzeu, zvracení a epigastrickou bolest, které jsou obvykle při podpůrné péči reverzibilní. Může dojít ke gastrointestinálnímu krvácení. Po předávkování se mohou objevit anafylaktoidní reakce.

Po předávkování přípravkem Zynrelef mají být pacienti léčeni symptomatickou a podpůrnou péčí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: anestetika, lokální anestetika (amidy), ATC kód: nebyl dosud přidělen

Mechanismus účinku

Přípravek Zynrelef je kombinace fixní dávky bupivakainu a meloxikamu s prodlouženým uvolňováním. Přibližně 72 hodin po aplikaci přípravku Zynrelef se na místo chirurgického výkonu uvolňuje bupivakain a meloxikam, které jsou poté absorbovány do okolních tkání. Panuje přesvědčení, že meloxikam reguluje zánět tkáně, čímž normalizuje pH a zesiluje účinek bupivakainu, což vede ke zvýšení analgezie.

Bupivakain je lokální anestetikum amidového typu s jak anestetickými, tak analgetickými účinky. Při vysokých dávkách vyvolává chirurgickou anestézii, zatímco při nižších dávkách vytváří senzorickou blokádu (analgezií) s méně výraznou motorickou bloádou.

Meloxikam je nesteroidní protizánětlivé léčivo (NSAID) ze skupiny oxikamu s protizánětlivými, analgetickými a antipyretickými vlastnostmi. Jeho přesný mechanismus účinku zůstává neznámý. Meloxikam inhibuje biosyntézu prostaglandinů, známých mediátorů zánětů.

Farmakodynamické účinky

Bupivakain

Bupivakain způsobuje reverzibilní blokádu šíření impulsů podél nervových vláken tím, že brání pohybu sodných iontů dovnitř přes buněčnou membránu nervových vláken. Sodíkové kanály nervové membrány jsou považovány za receptor pro molekuly anestetika.

Lokální anestetika mohou mít podobné účinky na jiné excitovatelné membrány, např. v mozku a myokardu. Pokud se do systémového oběhu dostane nadměrné množství léčivé látky, mohou se objevit příznaky a známky toxicity, které vycházejí z centrálního nervového a kardiovaskulárního systému.

Toxicita pro centrální nervový systém (viz bod 4.9) obvykle předchází kardiovaskulárním účinkům, protože se toxicita v centrálním nervovém systému vyskytuje při nižších plazmových koncentracích. Přímé účinky lokálních anestetik na srdce zahrnují pomalé vedení, negativní inotropismus a případně srdeční zástavu.

Klinická účinnost a bezpečnost

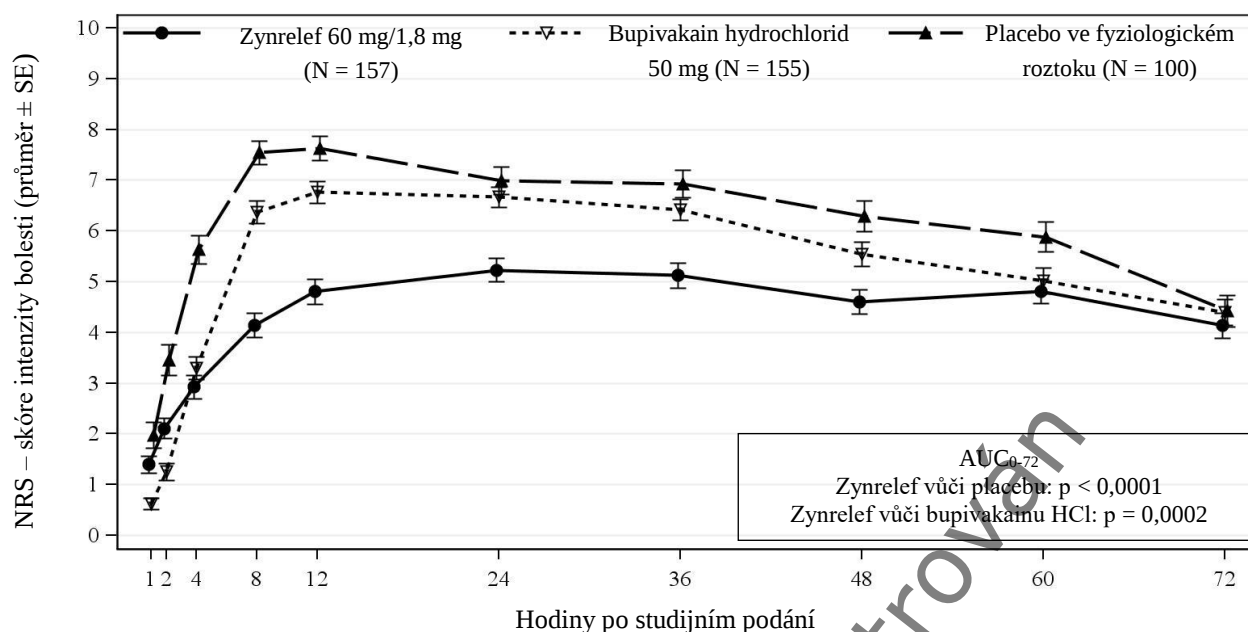
Účinnost přípravku Zynrelef byla hodnocena ve 2 multicentrických, dvojité zaslepených klinických studiích s paralelními skupinami, aktivně a placebem kontrolovaných.

Studie 301 (bunionektomie)

Celkem bylo randomizováno 412 pacientů podstupujících unilaterální bunionektomii s osteotomií a fixací lidokainovým blokem Mayo do 1 z následujících 3 léčebných skupin v poměru 3:3:2 (v tomto pořadí): Preparát Zynrelef 60 mg/1,8 mg, bupivakain hydrochlorid 50 mg nebo placebo ve fyziologickém roztoku. Průměrný věk pacientů byl 47 let (rozmezí 18 až 77 let) a pacienti byli převážně ženy (86 %). Preparát Zynrelef byl aplikován přímo do místa chirurgického výkonu, na konci výkonu, po konečné irigaci a odsávání, ale před uzavřením. Bupivakain hydrochlorid byl podáván injekcí a placebo ve formě fyziologického roztoku bylo podáváno instilací. Pacienti hodnotili intenzitu bolesti na numerické hodnotící škále (NRS) od 0 do 10 po podání až do uplynutí 72 hodin po dávce. Pooperačně nebyl naplánován režim medikace proti bolesti s tím, že pacientům byly povoleny záchranné léčivé přípravky podle potřeby (10 mg oxykodonu perorálně každé 4 hodiny, 10 mg i.v. morfinu každé 2 hodiny a/nebo 1000 mg paracetamolu perorálně každých 6 hodin).

Výsledky pro primární cílový parametr a všechny 4 klíčové sekundární cílové parametry byly pozitivní. Preparát Zynrelef významně snížil průměr AUC skóre intenzity bolesti NRS-A s tělesnou aktivitou během 72 hodin po chirurgickém výkonu v porovnání jak s placebem ve fyziologickém roztoku (primární cílový parametr), tak bupivakainem hydrochloridem (obrázek 1). Preparát Zynrelef rovněž významně snížil spotřebu opioidů a významně zvýšil podíl subjektů, které nevyžadovaly pooperační opioidovou záchrannou medikaci (byly „bez opioidů“) (tabulka 2).

Obrázek 1: Průměrná intenzita bolesti za 72 hodin ve studii 301 (bunionektomie)



Tabulka 2: Použití opioidů během 72 hodin ve studii 301 (bunionektomie)

		Zynrelef 60 mg / 1,8 mg (n = 157)	Bupivakain hydrochlorid 50 mg (n = 155)	Placebo ve fyziologickém roztoku (n = 100)
Celková spotřeba opioidů^a 0-72 hodin	Medián	13	18	25
	p hodnota vůči placebo ve fyziologickém roztoku	< 0,0001		
	p hodnota vůči bupivakain hydrochloridu	0,0022		
Bez opioidů 0-72 hodin	n (%)	45 (29 %)	17 (11 %)	2 (2 %)
	p hodnota vůči placebo ve fyziologickém roztoku	< 0,0001		
	p hodnota vůči bupivakain hydrochloridu	0,0001		

^a V intravenózních morfinových miligramových ekvivalentech (IV MME).

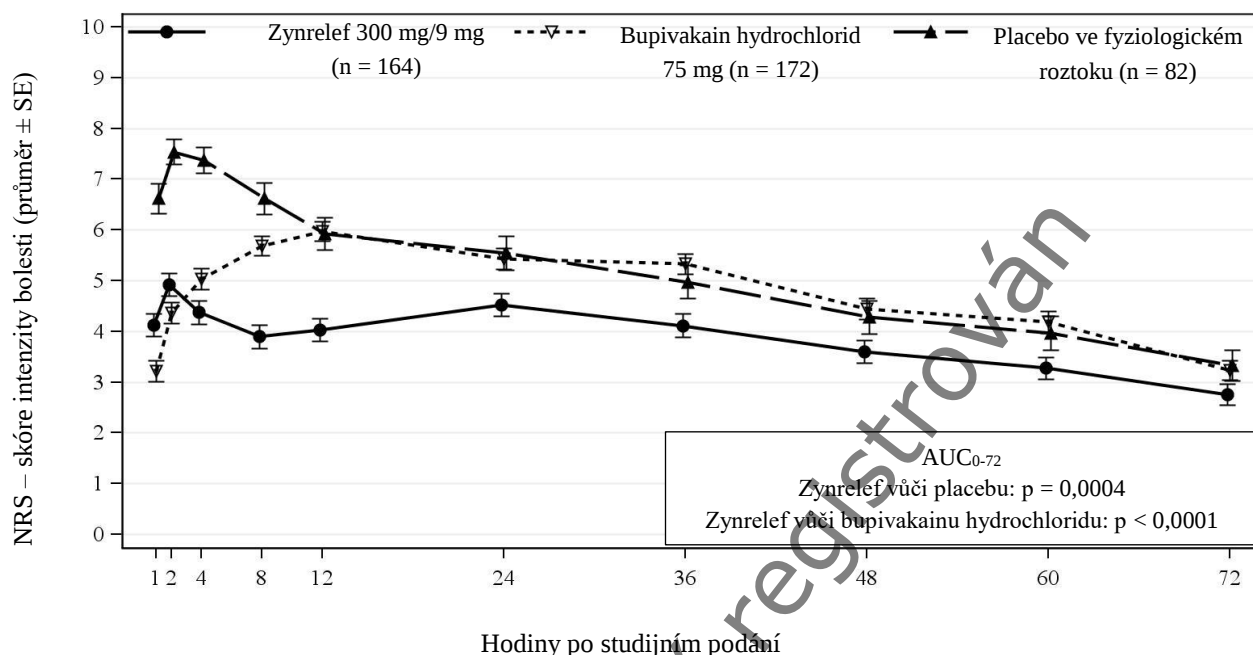
Studie 302 (tříselná herniorafie)

Celkem bylo randomizováno 418 pacientů podstupujících otevřenou tříselnou herniorafii se sítkou za celkové anestézie do 1 z následujících 3 léčebných skupin v poměru 2:2:1 (v tomto pořadí): Přípravek Zynrelef 300 mg / 9 mg, bupivakain hydrochlorid 75 mg nebo placebo ve formě fyziologického roztoku. Průměrný věk pacientů byl 49 let (rozmezí 18 až 83 let) a pacienti byli převážně muži (94 %). Přípravek Zynrelef byl aplikován přímo do místa chirurgického výkonu, na konci výkonu, po konečné irigaci a odsávání každé vrstvy fascie, ale před uzavřením. Bupivakain hydrochlorid byl podáván injekcí a placebo ve formě fyziologického roztoku bylo podáváno instilací. Pacienti hodnotili intenzitu bolesti na numerické hodnotící stupnici NRS od 0 do 10 od podání až do uplynutí 72 hodin po dávce. Pooperačně nebyl naplánován režim medikace proti bolesti s tím, že pacientům byl povolen záchranný léčivý přípravek podle potřeby (10 mg oxykodonu perorálně každé 4 hodiny, 10 mg i.v. morfinu každé 2 hodiny a/nebo 1000 mg paracetamolu perorálně každých 6 hodin).

Výsledky pro primární cílový parametr a všechny 4 klíčové sekundární cílové parametry byly pozitivní. Přípravek Zynrelef významně snížil průměr AUC skóre intenzity bolesti NRS-A s tělesnou aktivitou během 72 hodin po chirurgickém výkonu v porovnání jak s placebem ve formě fyziologického roztoku (primární cílový parametr), tak bupivakain hydrochloridem (obrázek 2).

Přípravek Zynrelef rovněž významně snížil spotřebu opioidů a významně zvýšil podíl subjektů, které byly „bez opioidů“ (tabulka 3).

Obrázek 2: Průměrná intenzita bolesti (NRS) za 72 hodin ve studii 302 (herniorafie)



Tabulka 3: Použití opioidů během 72 hodin ve studii 302 (herniorafie)

		Zynrelef 300 mg/9 mg (n = 164)	Bupivakain hydrochlorid 75 mg (n = 172)	Placebo ve fyziologickém roztoku (n = 82)
Celková spotřeba opioidů^a 0–72 hodin	Medián	0	7	11
	p hodnota vůči placebo ve fyziologickém roztoku	0,0001		
	p hodnota vůči bupivakain hydrochloridu	0,0240		
Bez opioidů 0–72 hodin	n (%)	84 (51 %)	69 (40 %)	18 (22 %)
	p hodnota vůči placebo ve fyziologickém roztoku	< 0,0001		
	p hodnota vůči bupivakain hydrochloridu	0,0486		

^a V intravenózních morfinových miligramových ekvivalentech (IV MME).

Chirurgické výkony nehodnocené s přípravkem Zynrelef

Účinnost a bezpečnost nebyla stanovena u velkých výkonů chirurgie včetně chirurgických výkonů v krajině břišní, vaskulární chirurgie a hrudních výkonů (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Zynrelef u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě akutní pooperační bolesti (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Lokální aplikace přípravku Zynrelef do místa chirurgického výkonu má za následek detekovatelné systémové hladiny bupivakainu v plazmě během 72 hodin a meloxikamu během 120 hodin. Systémové hladiny bupivakainu v plazmě po podání přípravku Zynrelef jsou v korelaci s účinností.

Absorpce

Přípravek Zynrelef je preparát s prodlouženým uvolňováním obsahující bupivakain a meloxikam používající systém podávání léku na bázi polymeru. Po jednorázové aplikaci přípravku Zynrelef se z polymeru souběžně uvolňuje bupivakain a meloxikam přibližně 3 dny.

Farmakokinetické parametry bupivakainu a meloxikamu z přípravku Zynrelef byly vyhodnoceny po mnoha chirurgických výkonech.

V tabulce 4 je uvedena popisná statistika farmakokinetických parametrů reprezentativních dávek přípravku Zynrelef v každé studii.

Tabulka 4: Souhrn farmakokinetických parametrů pro bupivakain a meloxikam po podání jednorázových dávek přípravku Zynrelef

Léčivá látka	Parametr	Bunionektomie: 60 mg/1,8 mg Zynrelef (n = 17)	Herniorafie: 300 mg/9 mg Zynrelef (n = 16)
Bupivakain	C _{max} (ng/ml)	53,6 (32,6)	271 (147)
	t _{max} (h)	3,00 (1,55-24,08)	18,22 (3,10-30,28)
	AUC _(0-t) (h×ng/ml)	1650 (1130)	14900 (8470)
	AUC _(inf) (h×ng/ml)	1680 (1190)	15300 (8780)
Meloxikam	C _{max} (ng/ml)	25,6 (13,8)	225 (96,3)
	t _{max} (h)	18,02 (8,13-60)	53,72 (24,2-96,02)
	AUC _(0-t) (h×ng/ml)	1600 (915)	18600 (7860)
	AUC _(inf) (h×ng/ml)	1660 (1050)	15500 (NC ^a)

AUC = plocha pod křivkou; NC = nepočítá se.

Poznámka: Aritmetický průměr (směrodatná odchylka) s výjimkou t_{max}, kde je to medián (rozsah). Dávky přípravku Zynrelef jsou zachyceny jako dávka bupivakainu (mg) / dávka meloxikamu (mg).

^a Terminální fáze eliminace nebyla zachycena u dostatečného počtu pacientů; SD nebyla vypočítána.

Distribuce

Očekává se, že po uvolnění bupivakainu a meloxikamu z přípravku Zynrelef a jejich systémové absorpci bude distribuce bupivakainu a meloxikamu stejná jako u jakéhokoliv preparátu s roztokem bupivakain hydrochloridu nebo perorálního meloxikamu.

Bupivakain

Bupivakain má celkovou plazmovou clearance 0,58 l/min, distribuční objem v ustáleném stavu 73 l a poměr intermediální hepatické extrakce 0,38 po i.v. podání. Hlavně se váže na alfa-1-kyselé glykoprotein s vazbou na plazmu 96 %.

Meloxikam

Meloxikam se velmi silně váže na plazmové proteiny, hlavně albumin (99 %). Meloxikam proniká do synoviální tekutiny a poskytuje koncentrace přibližně poloviční vůči koncentracím v plazmě. Distribuční objem je nízký, průměrně 11 l. Interindividuální odchylka se pohybuje v řádu 30–40 %.

Biotransformace

Bupivakain

Bupivakain je rozsáhle metabolizován v játrech, převážně aromatickou hydroxylací na 4-hydroxy-bupivakain a N-dealkylací na pipekoloxylidid (PPX), což obojí zprostředkovává cytochrom P450 (CYP) 3A4. Plazmové koncentrace PPX a 4-hydroxy-bupivakainu po podání bupivakainu jsou nízké v porovnání s mateřským léčivým přípravkem. Metabolity mají farmakologickou aktivitu, která je nižší než aktivita bupivakainu.

Meloxikam

Meloxikam prochází rozsáhlou biotransformací v játrech. V moči byly odhaleny čtyři různé metabolity meloxikamu, které jsou všechny farmakodynamicky neaktivní. Hlavní metabolit, 5'-karboxymeloxikam (60 % dávky), je tvořen oxidací intermediálního metabolitu 5'-hydroxymetylmeloxikamu, který je rovněž vylučován v menším rozsahu (9 % dávky). Studie *in vitro* naznačují, že CYP2C9 v této metabolické dráze hraje důležitou roli s malým příspěvkem izoenzymu CYP3A4. Aktivita peroxidázy pacienta pravděpodobně odpovídá za další dva metabolity, které představují 16 % a 4 % podané dávky v prvním a druhém případě.

Eliminace

Očekává se, že po uvolnění bupivakainu a meloxikamu z přípravku Zynrelef a jejich systémové absorpci bude jejich vylučování stejné jako u jakýchkoliv preparátů s roztokem bupivakain hydrochloridu nebo perorálního meloxikamu.

Bupivakain

V moči se vylučuje přibližně 1 % bupivakainu jako nepozměněný lék během 24 hodin a přibližně 5 % jako PPX. Průměrný zdánlivý konečný poločas ($t_{1/2}$) pro bupivakain z přípravku Zynrelef je přibližně 14 až 15 hodin.

Meloxikam

Meloxikam se vylučuje převážně ve formě metabolitů a vyskytuje se ve stejných množstvích v moči a stolici. Ve stolici se vylučuje nezměněné méně než 5 % denní dávky, zatímco v moči se vylučují pouze stopy mateřské sloučeniny. Průměrný zdánlivý konečný poločas ($t_{1/2}$) pro meloxikam z přípravku Zynrelef je přibližně 22 až 25 hodin. Celková clearance v plazmě v průměru činí 8 ml/min.

Zvláštní populace

Po uvolnění bupivakainu a meloxikamu z přípravku Zynrelef a systémové absorpci se očekává, že účinky poškození funkce jater a ledvin budou stejné jako pro jiné preparáty bupivakainu a meloxikamu.

Poškození funkce jater/ledvin

Clearance bupivakainu je téměř zcela zajišťována jaterním metabolismem a je citlivější na změny vnitřní funkce jaterních enzymů než na perfuzi jater.

Na farmakokinetiku meloxikamu nemá významný vliv poškození funkce jater ani mírná či středně závažná insuficience ledvin. Při závažném selhání ledvin může zvýšení distribučního objemu způsobit vyšší koncentrace volného meloxikamu (viz body 4.3 a 4.4).

Starší pacienti

Po perorálním podání meloxikamu byla průměrná clearance v plazmě v ustáleném stavu u starších subjektů mírně nižší, než je clearance hlášená pro mladší subjekty.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje o přípravku Zynrelef, bupivakainu nebo meloxicamu získané na základě konvenčních studií celkové toxicity a toxicity pro reprodukci a vývoj neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Nebyl zjištěn žádný důkaz o jakémkoliv mutagenním účinku meloxicamu *in vitro* nebo *in vivo*. U potkanů a myši nebylo zjištěno žádné riziko karcinogenity u meloxicamu v dávkách mnohem vyšších než jsou klinicky používané dávky. Dlouhodobé studie na zvířatech pro vyhodnocení mutagenního a karcinogenního potenciálu přípravku Zynrelef a bupivakainu nebyly prováděny.

Bupivakain prostupuje placentou. Ve studiích reprodukční toxicity bylo zaznamenáno snížené přežití u potomstva potkanů a embryoletalita u králíků při dávkách bupivakainu, které byly 1,9 nebo 2,1 násobkem maximální doporučené denní dávky přípravku Zynrelef u lidí (na základě plochy tělesného povrchu při použití maximální denní expozice u osob o hmotnosti 60 kg). Studie bupivakainu u opic rodu rhesus naznačila změněné postnatální chování po expozici bupivakainu při narození.

Perorální reprodukční studie meloxicamu u potkanů prokázaly snížení ovulací a inhibici implantací a embryotoxické účinky (zvýšení resorpce) v úrovních dávky toxických pro matku 1 mg/kg a vyšších. Studie toxicity u reprodukce potkanů a králíků neodhalily teratogenicitu perorálních dávek až do 4 mg/kg u potkanů a 80 mg/kg u králíků. Tyto koncentrace bez pozorovaného účinku překračovaly maximální denní expozici meloxicamu v přípravku Zynrelef 7,4krát až 295krát (na základě plochy tělesného povrchu při použití maximální denní expozice u osob o hmotnosti 60 kg). Byly popsány fetotoxické účinky na konci gestace sdílené všemi inhibitory syntézy prostaglandinů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kopolymer DETOSU, triethylenglykolu a triethylenglykol-polyglykolidu
Triacetin
Dimethylsulfoxid
Kyselina maleinová

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s vodou, roztokem chloridu sodného nebo jinými léčivými přípravky, protože se přípravek stane velmi viskózním a obtížně se bude podávat.

Přípravek Zynrelef nemá přijít do styku s roztokem jodovaného povidonu.

6.3 Doba použitelnosti

60 mg/1,8 mg bupivacainum/meloxicamum: 2 roky
200 mg/6 mg bupivacainum/meloxicamum: 3 roky
400 mg/12 mg bupivacainum/meloxicamum: 3 roky
Doba použitelnosti po prvním otevření: použijte okamžitě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.
Tento léčivý přípravek je nutné připravit pouze bezprostředně před použitím.

6.5 Druh obalu a obsah balení

60 mg bupivakain/1,8 mg meloxicam

Jedna 10 ml injekční lahvička ze skla třídy I, 1 hrot se zavzdušněním na injekční lahvičku, jedna 3 ml injekční stříkačka s koncovkou Luer lock a 1 aplikátor s koncovkou Luer lock.

200 mg bupivakain/6 mg meloxikam

Jedna 10 ml injekční lahvička ze skla třídy I, 1 hrot se zavzdušněním na injekční lahvičku, jedna 12 ml injekční stříkačka s koncovkou Luer lock a 1 aplikátor s koncovkou Luer lock.

400 mg bupivakain/12 mg meloxikam

Jedna 20 ml injekční lahvička ze skla třídy I, 1 hrot se zavzdušněním na injekční lahvičku, dvě 12 ml injekční stříkačky s koncovkou Luer lock a 2 aplikátory s koncovkou Luer lock.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Používejte pouze čirý roztok bez částic.

Roztok je k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý roztok je nutno zlikvidovat.

Vnější povrch injekční lahvičky přípravku Zynrelef není sterilní. Při zacházení s léčivým přípravkem se musí přísně dodržovat aseptická technika, aby byl uchráněn před mikrobiální kontaminací. Při přípravě na operačním sále se doporučuje, aby tento přípravek připravoval 2členný tým.

Přípravek Zynrelef je viskózní roztok, který je zapotřebí připravovat a podávat pouze s komponentami dodávanými v balení pro výkon s přípravkem Zynrelef.

Viz návod k použití určený pro zdravotníky, který je součástí příbalové informace.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Heron Therapeutics, B.V.
Herengracht 500
1017 CB Amsterdam
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. září 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ PAPIŘOVÁ KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml roztok na ránu s prodlouženým uvolňováním
bupivacainum/meloxicamum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje bupivacainum 29,25 mg a meloxicamum 0,88 mg.

Jedna injekční lahvička podává dávku 60 mg/1,8 mg bupivacainum/meloxicamum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Rovněž obsahuje: Kopolymer DETOSU, triethylenglykolu a triethylenglykol-polyglykolidu, triacetin, dimethylsulfoxid, kyselina maleinová.

Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Roztok na ránu s prodlouženým uvolňováním

1 x 10 ml injekční lahvička, 1 hrot se zavzdušněním na injekční lahvičku, 1 injekční stříkačka s koncovkou Luer lock a 1 aplikátor s koncovkou Luer lock.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intralezionální podání.

Pouze pro jednorázové použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Připravujte bezprostředně před použitím.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Heron Therapeutics, B.V.
Herengracht 500
1017 CB Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1478/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód sjedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml roztok na ránu s prodlouženým uvolňováním
bupivacainum/meloxicamum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje bupivacainum 29,25 mg a meloxicamum 0,88 mg.

Jedna injekční lahvička podává dávku 60 mg/1,8 mg bupivacainum/meloxicamum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Roztok na ránu s prodlouženým uvolňováním
1 x 10 ml injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intralezionální podání.
Pouze pro jednorázové použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Připravujte bezprostředně před použitím.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Heron Therapeutics, B.V.

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1478/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**OZNAČENÍ NA INJEKČNÍ LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml roztok na ránu s prodlouženým uvolňováním
bupivacainum/meloxicamum
Intralezionální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

60 mg/1,8 mg/dávka

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ PAPIŘOVÁ KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml roztok na ránu s prodlouženým uvolňováním
bupivacainum/meloxicamum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje bupivacainum 29,25 mg a meloxicamum 0,88 mg.

Jedna injekční lahvička podává dávku 200 mg/6 mg bupivacainum/meloxicamum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Rovněž obsahuje: Kopolymer DETOSU, triethylenglykolu a triethylenglykol-polyglykolidu, triacetin, dimethylsulfoxid, kyselina maleinová.

Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Roztok na ránu s prodlouženým uvolňováním

1 x 10 ml injekční lahvička, 1 hrot se zavzdušněním na injekční lahvičku, 1 injekční stříkačka s koncovkou Luer lock a 1 aplikátor s koncovkou Luer lock.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intralezionální podání.

Pouze pro jednorázové použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Připravujte bezprostředně před použitím.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Heron Therapeutics, B.V.
Herengracht 500
1017 CB Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1478/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml roztok na ránu s prodlouženým uvolňováním
bupivacainum/meloxicamum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje bupivacainum 29,25 a meloxicamum 0,88 mg .

Jedna injekční lahvička podává dávku 200 mg/6 mg bupivacainum/meloxicamum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Roztok na ránu s prodlouženým uvolňováním
1 x 10 ml injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intralezionální podání.
Pouze pro jednorázové použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Připravujte bezprostředně před použitím.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Heron Therapeutics, B.V.

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1478/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**OZNAČENÍ NA INJEKČNÍ LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml roztok na ránu s prodlouženým uvolňováním
bupivacainum/meloxicamum
Intralezionální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

200 mg/6 mg/dávka

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ PAPIŘOVÁ KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml roztok na ránu s prodlouženým uvolňováním
bupivacainum/meloxicamum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje bupivacainum 29,25 mg a meloxicamum 0,88 mg.

Jedna injekční lahvička podává dávku 400 mg/12 mg bupivacainum/meloxicamum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Rovněž obsahuje: Kopolymer DETOSU, triethylenglykolu a triethylenglykol-polyglykolidu, triacetin, dimethylsulfoxid, kyselina maleinová.

Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Roztok na ránu s prodlouženým uvolňováním

1 x 20 ml injekční lahvička, 1 hrot se zavzdušněním na injekční lahvičku, 2 injekční stříkačky s koncovkou Luer lock a 2 aplikátory s koncovkou Luer lock.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intralezionální podání.

Pouze pro jednorázové použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Připravujte bezprostředně před použitím.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Heron Therapeutics, B.V.
Herengracht 500
1017 CB Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1478/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml roztok na ránu s prodlouženým uvolňováním
bupivacainum/meloxicamum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje bupivacainum 29,25 mg a meloxicamum 0,88 mg.

Jedna injekční lahvička podává dávku 400 mg/12 mg bupivacainum/meloxicamum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Roztok na ránu s prodlouženým uvolňováním
1 x 20 ml injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intraleziální podání.
Pouze pro jednorázové použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Připravujte bezprostředně před použitím.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Heron Therapeutics, B.V.

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1478/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**OZNAČENÍ NA INJEKČNÍ LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml roztok na ránu s prodlouženým uvolňováním
bupivacainum/meloxicamum
Intralezionální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

400 mg/12 mg/dávka

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml roztok na ránu s prodlouženým uvolňováním

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml roztok na ránu s prodlouženým uvolňováním

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml roztok na ránu s prodlouženým uvolňováním

bupivacainum/meloxicamum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podáván, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoliv další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoliv nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Zynrelef a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Zynrelef podán
3. Jak se přípravek Zynrelef podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Zynrelef uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Zynrelef a k čemu se používá

Přípravek Zynrelef obsahuje léky bupivakain a meloxicam.

- Bupivakain patří do skupiny léků nazývaných lokální anestetika.
- Meloxicam patří do skupiny léků nazývaných nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID).

Přípravek Zynrelef Vám bude během chirurgického výkonu podávat lékař.

Přípravek Zynrelef se používá u dospělých ke snížení bolesti po chirurgickém výkonu u chirurgických ran malé až střední velikosti.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Zynrelef podáván

Přípravek Zynrelef Vám nesmí být podáván:

- jestliže jste v **posledním trimestru těhotenství** (30 týdnů a více). Viz bod o těhotenství,
- jestliže jste **alergický(á)** na **bupivakain** a/nebo **meloxicam** nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže jste **alergický(á)** na jiné lokální anestetikum stejné třídy jako bupivakain (jako **lidokain, mepivakain, prilokain, levobupivakain** a **ropivakain**),
- jestliže se u Vás někdy **objevil kterýkoliv z následujících stavů po užívání kyseliny acetylsalicylové, látky přítomné v mnoha lécích používaných k úlevě od bolesti a snížení horečky a dále jako prevenci srážení krve nebo jiných nesteroidních protizánětlivých léků:**
 - sípání, svírání na prsou, dušnost (astma)
 - ucpaní nosu kvůli otoku nosní sliznice (nosní polypy)
 - kožní vyrážky/kopřivka (urtikárie) nebo závažné kožní reakce
 - náhlý otok kůže či sliznice, jako je otok okolo očí, obličeje, rtů, úst nebo krku, případně způsobující dýchací obtíže (angioneurotický edém)

- během **chirurgického výkonu při srdečního bypassu** (bypass koronární tepny s použitím štěpu),
- jestliže máte **závažné selhání srdce**,
- jestliže máte **závažné jaterní onemocnění**,
- jestliže máte **závažné selhání ledvin a nejste na dialýze**.

Pokud si nejste jist(á), zda pro Vás platí kterýkoli ze shora uvedených případů, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude přípravek Zynrelef podán.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Zynrelef se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže máte srdeční obtíže, již jste měl(a) mrtvici nebo si myslíte, že byste mohl(a) být ohrožen(a) těmito onemocněními, protože léky jako meloxikam přítomné v přípravku Zynrelef mohou být spojovány s malým zvýšením rizika srdečního záchvatu („infarktu myokardu“) nebo mrtvice,
- jestliže jste někdy měl(a) krvácení ze žaludku nebo gastrointestinálního traktu, žaludeční vřed nebo zánět žaludku (gastritidu), protože léky, jako je meloxikam přítomný v přípravku Zynrelef, mohou tato onemocnění zhoršit,
- jestliže se u Vás objeví známky kožních reakcí, zvláště během prvních týdnů po chirurgickém zákroku. Lékař bude Vaše kožní reakce pečlivě sledovat a přípravek Zynrelef Vám nikdy nesmí být znovu podán,
- jestliže máte zhoršenou funkci ledvin nebo onemocnění ledvin,
- jestliže máte zhoršenou funkci jater nebo onemocnění jater,
- pokud máte vysoké hladiny draslíku v krvi (hyperkalémie),
- pokud podstupujete chirurgický výkon, při kterém se fixuje vbočený palec na noze, protože u pacientů poté bylo pozorováno zhoršené hojení rány. Je nutné, aby si Váš lékař uvědomil, že nesmí podávat nadměrné množství přípravku Zynrelef.

U pacientů dostávajících pooperační intraartikulární kontinuální infuzi lokálního anestetika (jedna ze složek tohoto léčivého přípravku) byla hlášena chondrolýza (rozpad chrupavky). Je nutné, aby si Váš lékař uvědomil, že přípravek Zynrelef není určen k použití pro podávání intraartikulární cestou.

Pokud si nejste jist(á), zda pro Vás platí kterýkoli ze shora uvedených případů, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Zynrelef používat.

Děti a dospívající

Přípravek Zynrelef se nedoporučuje k použití u dětí a dospívajících do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Zynrelef

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Je to proto, že přípravek Zynrelef může ovlivňovat způsob, jakým působí některé léky.

Zejména **informujte svého lékaře** nebo lékárníka, pokud užíváte/jste užíval(a) nebo používáte kterýkoliv z následujících:

- léky používané k léčbě nerovnoměrného srdečního tepu (arytmie), jako jsou lidokain a mexiletin.

Váš lékař potřebuje o těchto lécích vědět, aby byl schopen sestavit pro Vás správnou dávku přípravku Zynrelef.

Rovněž **informujte svého lékaře**, pokud budete užívat jakékoliv z následujících léčiv:

- léky na léčbu onemocnění srdce a ledvin (jako jsou inhibitory ACE, blokátory receptoru

- angiotenzinu nebo beta blokátory),
- jakékoliv diuretikum („tablety na odvodnění“). Lékař u Vás může sledovat funkci ledvin v případě, že užíváte diuretika,
- lithium – slouží k léčbě poruch nálady.

Pokud budete mít o kterémkoliv z těchto léčiv pochybnosti, zeptejte se svého lékaře.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, **oznamte to svému lékaři** okamžitě. Meloxicam, jeden z léků v přípravku Zynrelef, může způsobit, že bude otěhotnění obtížnější. Pokud budete mít obtíže s početím nebo podstupujete vyšetření fertility, lékař rozhodne, zda by Vám měl být přípravek Zynrelef podáván.

Přípravek Zynrelef nesmí být podáván, jestliže jste v posledních 3 měsících těhotenství, protože může poškodit Vaše nenarozené dítě nebo způsobit problémy při porodu. U nenarozeného dítěte může způsobit problémy s ledvinami a srdcem. Může ovlivnit sklon ke krvácení u Vás i u Vašeho dítěte a způsobit, že porod proběhne později nebo bude delší, než se očekávalo. Přípravek Zynrelef nemá být podáván během prvních 6 měsíců těhotenství, pokud to není nezbytně nutné a nedoporučí to Váš lékař. Pokud potřebujete léčbu během tohoto období nebo když se snažíte otěhotnět, má být podávána co nejnižší dávka. Pokud je přípravek Zynrelef podáván po 20 týdnech těhotenství, může Vašemu nenarozenému dítěti způsobit problémy s ledvinami, což může vést k nízkým hladinám plodové vody obklopující dítě (oligohydramnion) nebo zúžení krevní cévy (ductus arteriosus) v srdci dítěte. Pokud léčbu potřebujete, lékař může doporučit dodatečné sledování. Podávání přípravku Zynrelef během kojení se nedoporučuje.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Zynrelef může mít velmi slabý účinek na duševní funkce a koordinaci a může dočasně narušit Vaši pohyblivost a bdělost. Poté, co Vám bude podán přípravek Zynrelef, byste neměl(a) řídit dopravní prostředky ani obsluhovat stroje, dokud tyto účinky neodezní.

3. Jak se přípravek Zynrelef podává

Přípravek Zynrelef Vám bude během chirurgického výkonu podávat lékař. Lékař pro Vás stanoví správnou dávku podle toho, jaký typ chirurgického výkonu podstupujete. Pokud jste starší, lékař může rozhodnout o snížení dávky.

Lékař zajistí, že budete po celou dobu dostávat správné množství léku ulevujícího od bolesti.

Jestliže jste dostal(a) příliš mnoho přípravku Zynrelef

Závažné nežádoucí účinky způsobené použitím příliš velkého množství přípravku Zynrelef vyžadují zvláštní léčbu a Váš ošetřující lékař je vyškolen k tomu, aby tyto situace řešil.

Pokud se u Vás objeví kterýkoliv z těchto časných známek, že bylo použito příliš mnoho přípravku Zynrelef, **co nejdříve vyhledejte lékařskou pomoc:**

- závrať nebo pocit točení hlavy,
- znecitlivění rtů nebo okolo úst,
- znecitlivění jazyka,
- sluchové problémy,
- problémy s viděním.

Závažnější nežádoucí účinky způsobené podáním příliš velkého množství přípravku Zynrelef zahrnují problémy s řečí, svalové záškuby, třes, chvění, epileptické záchvaty (křeče) a ztrátu vědomí. Pokud nastane cokoli z výše uvedeného, **okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.**

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Důležité nežádoucí účinky, které je třeba sledovat:

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích u pacientů léčených přípravkem Zynrelef byly:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- závrat'

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- abnormálně pomalý srdeční tep,
- nízký krevní tlak,
- nepříjemný tělesný zápach,
- infekce kůže (celulitida),
- abnormální hojení, včetně znovuotevření rány, v místě chirurgického výkonu týkajícího se vbočeného palce,
- otok, zarudnutí, teplo nebo infekce v místě chirurgického výkonu,
- otok dolních končetin nebo rukou,
- změna chuti.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoliv nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Zynrelef uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Váš lékař nebo nemocnice budou normálně uchovávat přípravek Zynrelef a odpovídají za kvalitu léku při otevření, pokud nebude okamžitě použit. Před použitím je nutné lék vizuálně zkontrolovat. Roztok je zapotřebí používat pouze v případě, že je čirý, prakticky bez částic a pokud bude obal nepoškozený. Váš lékař lék vhodným způsobem zlikviduje.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Zynrelef obsahuje

- Léčivými látkami jsou bupivacainum a meloxicamum. Jeden ml roztoku obsahuje bupivacainum 29,25 mg a meloxicamum 0,88 mg.
- Roztok přípravku Zynrelef je podáván v následujících dávkách:
 - 60 mg/1,8 mg bupivacainum/meloxicamum

- 200 mg/6 mg bupivacainum/meloxicamum
- 400 mg/12 mg bupivacainum/meloxicamum
- Dalšími složkami jsou kopolymer DETOSU, triethylenglykolu a triethylenglykol-polyglykolidu, triacetin, dimethylsulfoxid a kyselina maleinová.

Jak přípravek Zynrelef vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Zynrelef je roztok na ránu s prodlouženým uvolňováním pro intralezionální podání (použití na místě chirurgického výkonu). Je to čirý, nažloutlý až žlutý roztok.

Jedno balení přípravku Zynrelef obsahuje 1 x 10 ml nebo 1 x 20 ml jednorázovou skleněnou injekční lahvičku vloženou do individuální krabičky a sterilní, individuálně balené součásti pro přípravu a podání:

- 60 mg bupivakainu a 1,8 mg meloxicamu: jedna 10ml jednorázová injekční lahvička, 1 hrot se zavzdušněním na injekční lahvičku, jedna 3 ml injekční stříkačka s koncovkou Luer lock a 1 aplikátor s koncovkou Luer lock.
- 200 mg bupivakainu a 6 mg meloxicamu: jedna 10ml jednorázová injekční lahvička, 1 hrot se zavzdušněním na injekční lahvičku, jedna 12ml injekční stříkačka s koncovkou Luer lock a 1 aplikátor s koncovkou Luer lock.
- 400 mg bupivakainu a 12 mg meloxicamu: jedna 20ml jednorázová injekční lahvička, 1 hrot se zavzdušněním na injekční lahvičku, dvě 12ml injekční stříkačky s koncovkou Luer lock a 2 aplikátory s koncovkou Luer lock.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Heron Therapeutics, B.V.
Herengracht 500
1017 CB Amsterdam
Nizozemsko

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

POKYNY K POUŽÍVÁNÍ PŘÍPRAVKU ZYNRELEF

1. Přípravek Zynrelef je určen pouze k podání v jednorázové dávce.
2. Přípravek Zynrelef je dodáván jako balení určené pro výkon, které obsahuje jednorázovou injekční lahvičku a následující sterilní součásti: injekční stříkačka(y) s koncovkou Luer lock, hrot se zavzdušněním na injekční lahvičku a aplikátor(y) s koncovkou Luer lock.
3. Přípravek Zynrelef je viskózní roztok, který by měl být připraven a podáván pouze pomocí součástí dodávaných v balení přípravku Zynrelef pro výkon.

4. Obsah injekční lahvičky přípravku Zynrelef je sterilní. Vnější povrch injekční lahvičky není sterilní. Při zacházení s léčivým přípravkem se musí přísně dodržovat aseptická technika, aby byl uchráněn před mikrobiální kontaminací.

Příprava

Přípravek Zynrelef je k dispozici v následujících 3 baleních:

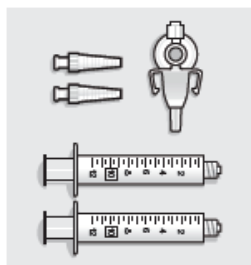
Prezentace přípravku	Velikost injekční stříkačky	Počet injekčních stříkaček	Objem k natažení do injekční stříkačky ^a	Podávaný objem
60 mg/1,8 mg roztoku bupivakainu/meloxikamu v 10 ml injekční lahvičce	3 ml	1	2,3 ml	2,0 ml
200 mg/6 mg roztoku bupivakainu/meloxikamu v 10 ml injekční lahvičce	12 ml	1	7 ml	6,7 ml
400 mg/12 mg roztoku bupivakainu/meloxikamu v 20 ml injekční lahvičce	12 ml	2	7 ml (14 ml celkem)	13,5 ml

^a Odebraný objem zahrnuje objem zadržený v aplikátoru s koncovkou Luer lock.

Pokyny pro přípravu a podání

Pro přípravu na operačním sále se doporučuje, aby přípravu prováděl 2členný tým: **jeden sterilní** (zobrazený modře) a jeden **nesterilní** (zobrazený zeleně)

1. Příprava součástí



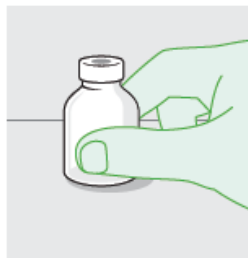
STERILNÍ

Ve sterilním poli otevřete všechny součásti.

Poznámka: Připravte všechny injekční stříkačky dodávané v sadě.

Nenahrazujte žádnou ze součástí.

2. Příprava injekční lahvičky

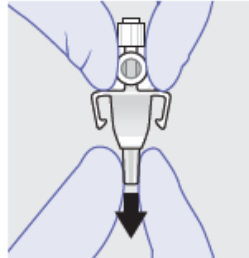


NESTERILNÍ

- A) Odstraňte víčkoinjekční lahvičky a tu položte na stabilní, nesterilní povrch.
- B) Očistěte septum alkoholovým tampónem.
- C) Držte injekční lahvičku na místě, aby sterilní osoba bezpečně zasunula hrot se zavzdušněním na injekční lahvičku.

Neodstraňujte zátku ani se nepokoušejte vylít obsah injekční lahvičky.

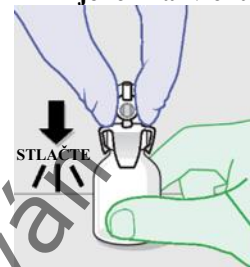
3. Odstranění ochranného krytu



STERILNÍ

- A) Odstraňte modrý ochranný kryt z hrotu se zavzdušněním na injekční lahvičku.
- B) Odstraňte krytku Luer.

4. Připojení hrotu se zavzdušněním na injekční lahvičku



STERILNÍ

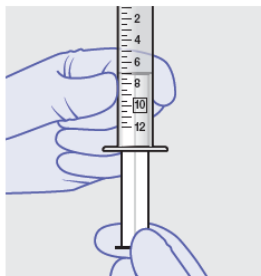
Protlačte hrot přes septum injekční lahvičky, dokud „nezapadne“ na své místo. Uchopte hrot se zavzdušněním na injekční lahvičku za krček adaptéru, aby se zachovala sterilita hrotu se zavzdušněním na injekční lahvičku a sterilní osoby.

NESTERILNÍ

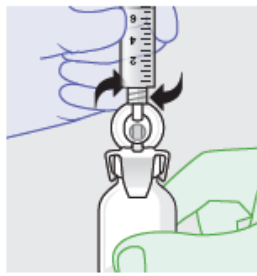
Držte injekční lahvičku na místě, zatímco sterilní osoba bude připevňovat hrot.

Poznámka: Doporučujeme Vám provádět tuto činnost na pevném, rovném povrchu.

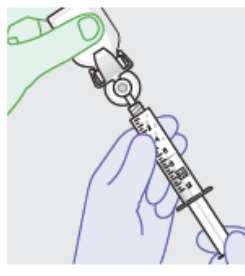
5. Příprava injekční stříkačky



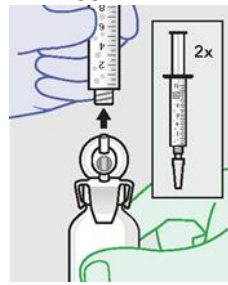
6. Příprava na natažení



7. Natažení přípravku



8. Připevnění aplikátoru s koncovkou Luer lock



STERILNÍ

Naplňte injekční stříkačku stejným množstvím vzduchu, jako je množství přípravku, které plánujete natáhnout. Vzduch z injekční stříkačky bude vtlačen do injekční lahvičky v kroku 7 poté, co se injekční lahvička obrátí dnem vzhůru a přípravek zaplní hrdlo injekční lahvičky.

STERILNÍ

K hrotu se zavzdušněním na injekční lahvičku připevněte injekční stříkačku naplněnou vzduchem.
Poznámka: V žádném bodě procesu natažení na nástavec pístu netlačte směrem nahoru a dolů a ani s ním nepumpujte.

NESTERILNÍ

Držte injekční lahvičku na místě, dokud nebude upevněna injekční stříkačka.

STERILNÍ

- Injekční stříkačkou otočte injekční lahvičku dnem vzhůru.
- Nechte přípravek zaplnit hrdlo injekční lahvičky.
- Vtlačte vzduch do injekční lahvičky a počkejte, až vystoupají bubliny vzduch nahoru.
- Natáhněte přípravek do injekční stříkačky. Je normální, že v injekční stříkačce budou malé vzduchové bubliny.
Poznámka: Přípravek je velmi hustý. Natažení může trvat několik minut.

NESTERILNÍ

Sterilní osobě můžete pomoci tím, že otočíte injekční lahvičku dnem vzhůru v případě potřeby tak, že budete nesterilní injekční lahvičku držet.

STERILNÍ

- Vraťte injekční lahvičku na nesterilní povrch.
- Odstraňte injekční stříkačku z injekční lahvičky a připevněte aplikátor s koncovkou Luer lock.
- Injekční stříkačku umístěte na sterilní povrch.
- (bude-li to nutné) Opakujte kroky 5–8 s druhou injekční stříkačkou.

NESTERILNÍ

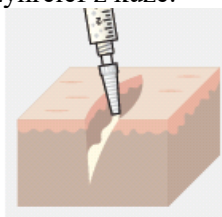
Bude-li to nutné, držte na místě injekční lahvičku pro připojení druhé injekční stříkačky.

Tento léčivý přípravek připravujte pouze bezprostředně před použitím. Tento léčivý přípravek nelze předem připravovat a uchovávat před použitím.

Pokyny pro podání – před prvním použitím léčivého přípravku je nutné se seznámit s těmito informacemi. Přípravek Zynrelef podávejte pouze injekční stříkačkou a aplikátorem s koncovkou Luer lock dodávanými v balení pro výkon.

- Přípravek Zynrelef se podává bez jehly do místa chirurgického výkonu po závěrečném vypláchnutí a odsátí a před šitím. Pokud se výkon týká více vrstev tkáně, přípravek Zynrelef aplikujte pouze po závěrečném vypláchnutí a odsátí každé vrstvy a před uzavřením.
- Přípravek Zynrelef aplikujte na tkáň v místě chirurgického výkonu, který by mohl způsobit bolest, pomocí aplikátoru s koncovkou Luer lock připojeným k injekční stříkačce.

3. Použijte dostatečné množství k pokrytí tkání. Pro malé prostory zajistěte, že nebude použit v přebytku, který by mohl být vytlačován z místa výkonu během uzavírání. Před nebo během uzavírání rány setřete přebytečný Zynrelef z kůže.



4. Přípravek Zynrelef aplikujte pouze na tkáň pod kožní incizí a ne přímo na kůži.
5. Požadované množství přípravku Zynrelef závisí na ploše tkáň, která bude chirurgicky ošetřena. Maximální celkový objem dávky je přibližně 14 ml. Přípravek Zynrelef se snadno rozprostře a pokrývá velkou plochu.
6. Přípravek Zynrelef nezhoršuje kvalitu šicího materiálu. Při vázání uzlů na monofilních stezích může kontakt s přípravkem Zynrelef, v důsledku jeho viskozity, způsobit uvolnění nebo rozvázání uzlů. Minimalizujte podávání přípravku Zynrelef v blízkosti linie řezu a přebytečné množství přípravku Zynrelef na kůži před šitím setřete. Při použití monofilních stehů se doporučují tři nebo více uzlů zakončených vícenásobným uzlem (např. chirurgickým uzlem). Zvažte použití pleteného nebo ostnatého šicího vlákna, obzvláště při zavírání hlubších vrstev.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být likvidován v souladu s místními požadavky.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Přípavek již není registrován

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) bupivakainu/meloxikamu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným údajům o používání bupivakainu/meloxikamu během kojení na základě výsledků studie HTX-011-220 (prokazující, že bupivakain/meloxikam se vylučuje do mateřského mléka po dobu 6-8 dnů) a informacím o použití během těhotenství se výbor PRAC na základě doporučení výboru PRAC pro léčivé přípravky obsahující NSAID (EMA/CMDh/642745/2022) domnívá, že informace o přípravku mají být odpovídajícím způsobem doplněny. Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se bupivakainu/meloxikamu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících bupivakain/meloxikam zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.