

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml Wundlösung mit verlängerter Wirkdauer

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml Wundlösung mit verlängerter Wirkdauer

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml Wundlösung mit verlängerter Wirkdauer

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung enthält 29,25 mg Bupivacain und 0,88 mg Meloxicam.

Zynrelef Wundlösung mit verlängerter Wirkdauer ist in den folgenden Dosen erhältlich:

- 60 mg/1,8 mg Bupivacain/Meloxicam.
- 200 mg/6 mg Bupivacain/Meloxicam.
- 400 mg/12 mg Bupivacain/Meloxicam.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Wundlösung mit verlängerter Wirkdauer.

Klare, blassgelbe bis gelbe, visköse Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zynrelef wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von somatischen postoperativen Schmerzen durch kleine bis mittelgroße Operationswunden (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Während der Anwendung von Zynrelef müssen geschultes Personal und eine geeignete Ausrüstung bereitstehen, um Patienten mit Anzeichen einer Neuro- oder Kardiotoxizität umgehend behandeln zu können.

Dosierung

Die empfohlene Dosis hängt von der Größe des Operationssitus und von dem Volumen ab, das erforderlich ist, um betroffenes Gewebe im Operationssitus, das zu Schmerzen führen könnte, zu bedecken. Es ist darauf zu achten, dass nicht zu viel Arzneimittel aufgetragen wird, das während des Wundverschlusses aus dem Operationssitus gedrückt werden könnte. Dies gilt insbesondere bei kleinem, in sich abgeschlossenem Operationssitus (siehe Abschnitt 4.4).

Das zu entnehmende Volumen berücksichtigt das im Luer-Lock-Applikator verbleibende Volumen. Beispiele für zu entnehmende Volumina und die für die Verabreichung zur Verfügung stehenden Dosen sind:

- Bunionektomie – bis zu 2,3 ml (60 mg/1,8 mg)
- Offene inguinale Herniorrhaphie – bis zu 10,5 ml (300 mg/9 mg)

Die maximal zu verabreichende Gesamtdosis an Zynrelef darf 400 mg/12 mg (etwa 14 ml) nicht überschreiten.

Anwendung zusammen mit anderen Anästhetika

Bei Anwendung von Zynrelef zusammen mit anderen Lokalanästhetika muss die Gesamtexposition gegenüber Lokalanästhetika über 72 Stunden berücksichtigt werden. Die maximal verabreichte Gesamtdosis an Bupivacain darf 400 mg/Tag nicht überschreiten.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Ältere Patienten sollten für ihr Alter und ihren Allgemeinzustand angemessene reduzierte Dosen erhalten. Da ältere Patienten eine eingeschränkte Nierenfunktion haben können, ist dies bei der Wahl der Dosis zu berücksichtigen.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Zynrelef-Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, die nicht dialysiert werden, ist die Anwendung von Zynrelef kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, die eine Dialyse erhalten, wird die Anwendung von Zynrelef nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Zynrelef-Dosis erforderlich. Die Patienten sind auf Anzeichen einer Verschlechterung der Leberfunktion zu überwachen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist die Anwendung von Zynrelef kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zynrelef bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Intraläsionale Anwendung.

Zynrelef wird an der Operationsstelle angewendet.

Zynrelef ist für die einmalige Anwendung bestimmt.

Zynrelef darf nur mit den in der Packung beiliegenden sterilen Komponenten (belüfteter Anstechdorn für die Durchstechflasche, Spritze, Luer-Lock-Applikator) vorbereitet und verabreicht werden. Die Packungsbeilage enthält umfassende Informationen zur Anwendung für medizinisches Fachpersonal.

Zynrelef soll nach dem letztenmaligen Spülen und Absaugen und vor dem Wundverschluss in den Operationssitus appliziert werden. Wenn mehrere Gewebeschichten betroffen sind, soll die Lösung nach dem letztenmaligen Spülen und Absaugen und vor der Naht der jeweiligen Gewebeschicht appliziert werden.

Zynrelef wird nicht injiziert, sondern ohne Kanüle auf die Gewebeschichten unterhalb des Hautschnitts aufgetragen. Die Lösung darf nicht auf die Haut aufgetragen werden. Es ist ausreichend Lösung aufzutragen, so dass das Gewebe bedeckt wird. Wischen Sie überschüssiges Zynrelef von der Haut ab, bevor oder während die Wunde geschlossen wird.

Beim Binden von Knoten mit monofilen Fäden kann der Kontakt mit Zynrelef dazu führen, dass sich Knoten aufgrund der Viskosität von Zynrelef lockern oder lösen. Beschränken Sie die Anwendung von Zynrelef auf den Bereich nahe der Inzisionslinie auf ein Minimum und wischen Sie überschüssiges Zynrelef vor dem Anbringen der Naht von der Haut ab. Für drei (3) oder mehr Knoten, die mit mehreren Schlägen ausgeführt werden (z. B. chirurgischer Knoten), werden monofile Fäden

empfohlen. Besonders für den Verschluss tieferer Gewebsschichten sind geflochtene oder verzwirnte Fäden in Betracht zu ziehen.

Hinweise zur Vorbereitung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen irgendein Lokalanästhetikum vom Amidtyp oder gegen nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR). Meloxicam darf nicht bei Patienten angewendet werden, die nach Anwendung von Acetylsalicylsäure oder anderen NSAR Zeichen von Asthma, Nasenpolypen, angioneurotischem Ödem oder Urtikaria entwickelt haben.
- Drittes Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
- Koronararterien-Bypassoperation (CABG) (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwere Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwere Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwere Niereninsuffizienz ohne Dialyse (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Wirksamkeit und Sicherheit bei größeren Operationen wie beispielsweise bauchchirurgischen, gefäßchirurgischen und thoraxchirurgischen Eingriffen ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1). Es wird empfohlen, dieses Arzneimittel bei größeren Operationen nicht anzuwenden.

Systemische Lokalanästhetika-Intoxikation (LAST)

Da die Verabreichung von Bupivacain potentiell zu schweren und lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen kann, dürfen Bupivacain-haltige Arzneimittel nur in Situationen angewendet werden, in denen geschultes Personal und eine geeignete Ausrüstung bereit stehen, um Patienten, die Anzeichen einer Neuro- oder Kardiotoxizität zeigen, umgehend behandeln zu können.

Bupivacain kann akute toxische Wirkungen auf das Zentralnervensystem und das kardiovaskuläre System ausüben, wenn es für lokalanästhetische Zwecke verwendet wird, die zu hohen Wirkstoffkonzentrationen im Blut führen. Dies ist insbesondere bei einer unbeabsichtigten intravaskulären Verabreichung oder bei einer Injektion in Gebiete mit hoher Gefäßdichte der Fall. In Verbindung mit hohen systemischen Bupivacain-Konzentrationen wurde über ventrikuläre Arrhythmien, Kammerflimmern, plötzlichen kardiovaskulären Kollaps und Todesfälle berichtet. Der verantwortliche Arzt muss die notwendigen Vorkehrungen treffen, um eine systemische Toxizität von Lokalanästhetika zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).

Die folgenden Patienten benötigen besondere Aufmerksamkeit, um das Risiko für gefährliche Nebenwirkungen zu reduzieren:

- Ältere Patienten und Patienten in schlechtem Allgemeinzustand sollten für ihren körperlichen Zustand angemessene, reduzierte Dosen erhalten.
- Patienten mit einem partiellen oder vollständigen Erregungsleitungsblock im Herzen – da Lokalanästhetika die Erregungsleitung im Myokard beeinträchtigen können.
- Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder schwerer Nierenfunktionsstörung.

Die toxischen Wirkungen von Lokalanästhetika sind additiv. Bei der Anwendung von Lokalanästhetika ist Vorsicht geboten, was eine Überwachung auf neurologische und kardiovaskuläre Wirkungen im Zusammenhang mit einer systemischen Lokalanästhetika-Intoxikation (LAST) einschließt.

Kardiovaskuläres System

Klinische Studien und epidemiologische Daten weisen darauf hin, dass die Anwendung einiger NSAR (insbesondere in hohen Dosen und über längere Dauer) mit einem leicht erhöhten Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (zum Beispiel Myokardinfarkte oder Schlaganfälle) verbunden sein kann. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um ein solches Risiko bei Zynrelef auszuschließen. Bei Patienten mit einem kürzlich zurückliegenden Myokardinfarkt sollte die Anwendung von Zynrelef vermieden werden, es sei denn, der erwartete Nutzen überwiegt das Risiko rezidivierender kardiovaskulärer thrombotischer Ereignisse.

Patienten mit nicht kontrollierter Hypertonie, kongestiver Herzinsuffizienz, manifester koronarer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung dürfen nur nach sorgfältigem Abwägen mit Zynrelef behandelt werden.

Magen-Darm-Trakt

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAR berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf. Da Zynrelef das NSAR Meloxicam enthält, müssen der Arzt und das medizinische Fachpersonal auf Anzeichen und Symptome für gastrointestinale Ulzera und Blutungen achten. Bei Verdacht auf eine schwerwiegende gastrointestinale Nebenwirkung muss unverzüglich eine entsprechende diagnostische Abklärung und Behandlung eingeleitet werden.

Das Risiko gastrointestinaler Blutung, Ulzeration oder Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese und bei älteren Patienten. Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure oder anderen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, benötigen, sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sind darauf hinzuweisen, dass sie jegliche ungewöhnliche Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen) melden sollten.

Vorsicht ist geraten, wenn die Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen könnten, wie z. B. Heparin, Antikoagulantien wie Warfarin oder andere NSAR einschließlich Acetylsalicylsäure in antiphlogistischen Dosen (einmalig ≥ 1 g oder Gesamttagesdosis ≥ 3 g) ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Schwerwiegende Hautreaktionen

Fälle von lebensbedrohlichen Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom [SJS] und toxische epidermale Nekrolyse [TEN]) wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Meloxicam berichtet. Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome dieser schweren Nebenwirkungen informiert und engmaschig bezüglich des Auftretens von Hautreaktionen überwacht werden. Das Risiko für das Auftreten von SJS und TEN ist in den ersten Behandlungswochen am höchsten. Nach Auftreten eines SJS oder einer TEN in Zusammenhang mit der Anwendung von Meloxicam darf Zynrelef bei diesem Patienten niemals angewendet werden.

Überwachung der Leber- und Nierenfunktion

Nach Anwendung von Meloxicam wurden gelegentlich ein Anstieg der Transaminasen-Serumspiegel, ein Anstieg des Bilirubin-Serumspiegels und anderer Parameter der Leberfunktion sowie ein Anstieg des Kreatinin-Serumspiegels und des Blutharnstoffstickstoffs sowie weitere auffällige Laborwerte beobachtet. In den meisten Fällen handelte es sich um leichte Störungen vorübergehender Natur. Die Patienten sind auf Anzeichen einer Verschlechterung der Leber- oder Nierenfunktion zu überwachen.

Renale Toxizität und Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten, bei denen renale Prostaglandine eine kompensatorische Rolle für den Erhalt der Nierendurchblutung spielen, wurde eine renale Toxizität beobachtet. Bei diesen Patienten kann die Anwendung eines NSAR eine dosisabhängige Reduktion der Prostaglandin-Bildung und, sekundär, der renalen Durchblutung zur Folge haben. Dies kann eine manifeste renale Dekompensation auslösen. Das höchste Risiko für eine solche Reaktion besteht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, nephrotischem Syndrom, Lupus-Nephropathie, Dehydratation, Hypovolämie, Herzinsuffizienz, schwerer Leberfunktionsstörung oder Einnahme von Diuretika, Angiotensin-Converting-Enzym-(ACE-)Hemmern oder Angiotensin-II-Antagonisten und bei älteren Menschen.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, Herzinsuffizienz, Dehydratation oder Hypovolämie sollte nach Verabreichung von Zynrelef die Nierenfunktion überwacht werden.

Die renalen Wirkungen von Meloxicam können bei Patienten mit vorbestehender Nierenerkrankung das Fortschreiten einer Nierenfunktionsstörung beschleunigen.

Es liegen keine Informationen aus kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Meloxicam bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung vor. Da einige Metaboliten von Meloxicam über die Nieren ausgeschieden werden, wird die Anwendung von Zynrelef bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, die dialysiert werden, nicht empfohlen, es sei denn, der erwartete Nutzen überwiegt das erwartete Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, die keine Dialyse erhalten, ist Zynrelef kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Leberfunktionsstörung

Da Bupivacain von der Leber metabolisiert wird, ist bei Anwendung hoher Dosen bei Patienten mit Lebererkrankung Vorsicht geboten. Patienten mit schwerer Lebererkrankung können Lokalanästhetika nicht normal metabolisieren und haben daher ein erhöhtes Risiko für das Auftreten toxischer Plasmakonzentrationen. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist die Anwendung von Zynrelef kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Hyperkaliämie

Für Meloxicam wurden bei Patienten mit Diabetes und solchen, die eine Begleitmedikation erhielten, die bekanntermaßen die Kalium-Konzentrationen erhöht, Anstiege der Kalium-Serumkonzentration einschließlich Hyperkaliämie beschrieben. Zynrelef darf bei Patienten mit Hyperkaliämie nur angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt.

Chondrolyse

Es gab nach Markteinführung Berichte über Chondrolysen bei Patienten, die postoperativ intraartikuläre Dauerinfusionen mit Lokalanästhetika erhielten. Die Mehrzahl der beschriebenen Chondrolyse-Fälle betrafen das Schultergelenk. Da jeweils mehrere Faktoren beitrugen und aufgrund von Inkonsistenzen in der wissenschaftlichen Literatur bezüglich des Wirkmechanismus ist ein Kausalzusammenhang nicht erwiesen. Intraartikuläre Dauerinfusionen mit Zynrelef sollten vermieden werden.

Wundheilungsstörungen

Nach Bunionektomie-Operationen wurde eine verzögerte Wundheilung beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei kleinem und in sich abgeschlossenem Operationssitus ist darauf zu achten, dass nicht zu viel Arzneimittel aufgetragen wird (siehe Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bupivacain

Da die systemischen toxischen Wirkungen additiv sind, muss Bupivacain bei Patienten, die weitere Lokalanästhetika oder strukturell mit Lokalanästhetika vom Amidtyp verwandte Substanzen erhalten, zum Beispiel bestimmte Antiarrhythmika wie Lidocain und Mexiletin, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Meloxicam

ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten

NSAR können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Antagonisten oder Betablockern (einschließlich Propranolol) verringern.

Bei älteren Patienten und solchen mit Volumenmangel (einschließlich Patienten unter Diuretika-Therapie) oder Nierenfunktionsstörung kann die gleichzeitige Anwendung eines NSAR mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Antagonisten zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich eines potentiellen akuten Nierenversagens, das in der Regel reversibel ist.

Patienten, die ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten oder Betablocker einnehmen, sollten nach einer Behandlung mit Zynrelef überwacht werden, um zu gewährleisten, dass der gewünschte Zielblutdruck erreicht wird. Ältere Patienten und Patienten mit Volumenmangel oder Nierenfunktionsstörung sollten auf Anzeichen einer Verschlechterung der Nierenfunktion überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Diuretika

Mit Diuretika behandelte Patienten sollten nach einer Behandlung mit Zynrelef auf Anzeichen einer Verschlechterung der Nierenfunktion überwacht werden. Außerdem ist auf eine ausreichende diuretische Wirkung, einschließlich Blutdrucksenkung, zu achten.

Lithium

Es wurde beschrieben, dass NSAR die Lithium-Spiegel im Blut erhöhen (über eine verminderte Lithium-Exkretion im Harn), wodurch diese toxische Werte erreichen können. Die gleichzeitige Anwendung von Lithium und NSAR wird nicht empfohlen. Wenn eine Anwendung von Zynrelef bei einem mit Lithium behandelten Patienten erforderlich erscheint, sollte der Patient nach der Behandlung mit Zynrelef auf Zeichen einer Lithium-Intoxikation überwacht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Zynrelef bei Schwangeren vor.

Bupivacain

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Bupivacain bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zeigten ein vermindertes Überleben von Nachkommen und embryotoxische Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3).

Meloxicam

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder embryofetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten und kardiale Missbildungen sowie Gastroschisis nach Anwendung eines Prostaglandinsynthese-Hemmers in der Frühschwangerschaft hin. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Missbildungen wurde von unter 1% auf etwa 1,5% erhöht. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und Dauer der Behandlung ansteigt. Bei Tieren führte die Verabreichung eines Prostaglandinsynthese-Hemmers zu vermehrten Verlusten vor und nach der Implantation sowie zu erhöhter embryofetaler Letalität. Darüber hinaus wurden bei Tieren, die in der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthese-Hemmer erhielten, erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, darunter kardiovaskuläre Missbildungen, beobachtet.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann das Meloxicam in Zynrelef infolge einer fetalen Nierenfunktionsstörung ein Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach der Behandlung auftreten und ist in der Regel reversibel. Außerdem wurde über eine Verengung des Ductus arteriosus nach einer Behandlung mit Meloxicam im zweiten Trimester berichtet, die sich in den meisten Fällen nach Beendigung der Behandlung zurückbildete. Daher sollte Zynrelef im ersten und zweiten Trimester der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer wenn dies ist unbedingt erforderlich ist. Wenn Zynrelef von einer Frau, die versucht schwanger zu werden, oder während des ersten oder zweiten Trimesters der Schwangerschaft angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich gehalten werden. Ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus für mehrere Tage nach der Zynrelef-Exposition in Betracht gezogen werden.

Im dritten Trimester der Schwangerschaft können alle Prostaglandinsynthese-Hemmer den Fötus den folgenden Risiken aussetzen:

- Kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitiger Verengung/vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie).
- Nierenfunktionsstörung (siehe oben).

Prostaglandinsynthese-Hemmer können die Mutter und das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft den folgenden Risiken aussetzen:

- Mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der auch bei sehr geringer Dosis auftreten kann.
- Hemmung von Uteruskontraktionen mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorgangs.

Daher ist Zynrelef wegen des Meloxicam-Bestandteils im dritten Trimester der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Bupivacain und Meloxicam gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Auf der Grundlage einer klinischen Studie würde die geschätzte durchschnittliche Gesamtdosis von Bupivacain und Meloxicam, die der Säugling mit der Muttermilch erhält, etwa 0,3 % bzw. 1,0 % der gewichtsbereinigten mütterlichen Dosis betragen.

Da die Auswirkungen einer Zynrelef-Exposition auf gestillte Neugeborene/Säuglinge jedoch nicht bekannt sind, muss eine unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens von Zynrelef für die Frau entschieden werden, ob mit dem Stillen begonnen oder das Stillen beendet wird.

Fertilität

Es wurden keine Studien durchgeführt, in denen die Auswirkungen von Zynrelef auf die männliche und weibliche Fertilität untersucht wurden.

Die Anwendung von Meloxicam kann bei Frauen, die versuchen, schwanger zu werden, die Fertilität verringern. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben, schwanger zu werden oder wegen Infertilität untersucht werden, sollte Zynrelef nur angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bupivacain hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Zynrelef kann auch bei Ausbleiben erkennbarer toxischer Wirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS) einen sehr geringen Einfluss auf geistige Funktionen und die Koordination haben und zeitweise die Fortbewegungsfähigkeit und Aufmerksamkeit beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigste Nebenwirkung war Schwindelgefühl (15,1%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen basieren auf Erfahrungen aus klinischen Studien und sind in Tabelle 1 nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Tabelle 1: Für Zynrelef gemeldete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl	Dysgeusie
Herzerkrankungen		Bradykardie
Gefäßerkrankungen		Hypotonie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautgeruch anomal
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Zellulitis Verzögerte Heilung* Reaktion an der Applikationsstelle Schwellung an der Applikationsstelle Erythem an der Applikationsstelle Periphere Schwellung

* Verzögerte Wundheilung, einschließlich Wunddehiscenz, wurde bei Patienten nach Bunionektomie (ein Modell für Operationen, bei denen nur ein kleiner, abgeschlossener Raum für die Applikation des Arzneimittels zur Verfügung steht) beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bupivacain

Eine unbeabsichtigte intravaskuläre Injektion von Bupivacain kann sofort (innerhalb von Sekunden bis zu wenigen Minuten) systemische toxische Reaktionen auslösen. Im Fall einer Überdosierung tritt die systemische Toxizität später auf (15-60 Minuten nach der Injektion), was auf den langsameren Anstieg der Konzentration des Lokalanästhetikums im Blut zurückzuführen ist.

Akute systemische Toxizität

Systemische toxische Reaktionen betreffen vorwiegend das ZNS und das kardiovaskuläre System.

Toxizität des Zentralnervensystems

Die ZNS-Toxizität ist eine abgestufte Reaktion mit ansteigendem Schweregrad der Symptome und Befunde. Erste Symptome sind in der Regel Parästhesien im Mundbereich, Taubheitsgefühl der

Zunge, Benommenheit, Hyperakusis, Tinnitus und Sehstörungen. Dysarthrie, Muskelzuckungen oder Tremor sind gravierender und gehen generalisierten Krampfanfällen voraus. Solche Anzeichen dürfen nicht als neurotisches Verhalten fehlgedeutet werden. Anschließend können Bewusstseinsverlust und Grand-Mal-Anfälle auftreten, die wenige Sekunden bis mehrere Minuten anhalten können. Wegen der gesteigerten Muskelaktivität und Störungen der Atmung mit möglichem Verlust funktioneller Atemwege kommt es nach Konvulsionen schnell zur Hypoxie und Hyperkapnie. In schweren Fällen kann eine Apnoe eintreten. Azidose, Hyperkaliämie und Hypoxie verstärken und verlängern die toxischen Effekte von Lokalanästhetika.

Die Erholung beruht auf der Umverteilung des Lokalanästhetikums aus dem Zentralnervensystem und der nachfolgenden Metabolisierung und Ausscheidung. Sie kann schnell eintreten, es sei denn, es wurden große Mengen von Bupivacain injiziert.

Kardiovaskuläre Toxizität

In schweren Fällen kann eine kardiovaskuläre Toxizität auftreten. Im Allgemeinen gehen dem Anzeichen toxischer Wirkungen auf das Zentralnervensystem voraus. Bei stark sedierten Patienten oder solchen unter Vollnarkose können vorausgehende ZNS-Symptome fehlen. Hohe systemische Konzentrationen von Lokalanästhetika können zu Hypotonie, Bradykardie, Arrhythmien und sogar zum Herzstillstand führen. In seltenen Fällen trat ein Herzstillstand auch ohne vorausgegangene ZNS-Effekte auf.

Behandlung einer akuten Toxizität

Wenn Zeichen einer akuten systemischen Toxizität auftreten, muss die Anwendung von Zynrelf sofort beendet werden.

Bei ersten Anzeichen einer Toxizität ist Sauerstoff zu verabreichen.

Bei Konvulsionen sowie auch bei Atemdepression oder Apnoe besteht die erste Maßnahme darin, die Atemwege zu sichern und eine assistierte oder kontrollierte Beatmung mit Sauerstoff und einem Beatmungssystem, das einen sofortigen positiven Atemwegsdruck über eine Maske ermöglicht, zu beginnen. Sofort nach Beginn der Beatmaßungsmaßnahmen muss der Kreislaufzustand beurteilt werden. Dabei ist zu beachten, dass zur Behandlung von Konvulsionen eingesetzte Arzneimittel bei intravenöser Anwendung manchmal den Kreislauf beeinträchtigen. Wenn die Konvulsionen trotz adäquater Unterstützung der Atmung anhalten, können, sofern der Kreislaufzustand dies erlaubt, wiederholt geringe Dosen eines ultrakurz wirksamen Barbiturats (wie Thiopental oder Thiamylal) oder ein Benzodiazepin (wie Diazepam) intravenös gegeben werden. Der Arzt muss sich vor Anwendung von Anästhetika mit diesen Antikonvulsiva vertraut machen. Eine Kreislaufdepression kann als supportive Behandlung die Gabe intravenöser Flüssigkeit sowie, sofern angemessen, die Verabreichung eines für die klinische Situation geeigneten Vasopressors erfordern (wie Ephedrin zur Steigerung der myokardialen Kontraktionskraft).

Ohne sofortige Behandlung können sowohl Konvulsionen als auch eine kardiovaskuläre Depression zu Hypoxie, Azidose, Bradykardie, Arrhythmien sowie zum Herzstillstand führen. Im Fall eines Herzstillstands sind die Standardmaßnahmen der kardiopulmonalen Reanimation einzuleiten.

Nach initialer Verabreichung von Sauerstoff über eine Maske kann gegebenenfalls eine endotracheale Intubation mit entsprechenden dem Arzt geläufigen Arzneimitteln und Techniken indiziert sein, sofern Probleme auftreten, die Atemwege offenzuhalten, oder wenn eine längerfristige (assistierte oder kontrollierte) Beatmung indiziert ist.

Meloxicam

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit Meloxicam-Überdosierungen.

Symptome einer akuten Überdosierung mit NSAR sind zumeist beschränkt auf: Lethargie, Schläfrigkeit, Übelkeit, Erbrechen und epigastrische Schmerzen. Diese sind in der Regel unter

unterstützenden Maßnahmen reversibel. Es können gastrointestinale Blutungen auftreten. Nach einer Überdosierung sind anaphylaktoide Reaktionen möglich.

Patienten sind nach einer Überdosierung mit Zynrelief symptomatisch und supportiv zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anästhetika, Lokalanästhetika (Amide), ATC-Code: noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

Zynrelief ist eine Fixdosis-Kombination aus Bupivacain und Meloxicam mit verlängerter Wirkdauer. Zynrelief setzt nach seiner Applikation in den Operationssitus für die Dauer von etwa 72 Stunden Bupivacain und Meloxicam frei, die dann in die umgebenden Gewebe aufgenommen werden. Es wird angenommen, dass Meloxicam die Entzündung im Gewebe eindämmt und dadurch den pH-Wert normalisiert und die Wirkung von Bupivacain verstärkt, was zu einer gesteigerten Analgesie führt.

Bupivacain ist ein Lokalanästhetikum vom Amidtyp mit sowohl anästhetischen als auch analgetischen Wirkungen. In hohen Dosen bewirkt es eine chirurgische Anästhesie, während niedrigere Dosen einen sensorischen Block (Analgesie) mit weniger starkem motorischem Block verursachen.

Meloxicam ist ein nicht-steroidales Antirheumatikum (NSAR) aus der Gruppe der Oxicame und besitzt antiphlogistische, analgetische und antipyretische Eigenschaften. Sein genauer Wirkmechanismus ist nicht bekannt. Meloxicam hemmt die Biosynthese von Prostaglandinen, die bekannte Entzündungsmediatoren sind.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bupivacain

Bupivacain blockiert reversibel die Impulsweiterleitung entlang der Nervenfasern, indem es den Einstrom von Natriumionen durch die Zellmembran von Nervenfasern verhindert. Die Natriumkanäle der Nervenzellmembran werden als Rezeptor für Lokalanästhetika betrachtet.

Lokalanästhetika können vergleichbare Auswirkungen auf andere erregbare Membranen haben, beispielsweise im Gehirn und Myokard. Wenn übermäßig große Wirkstoff-Mengen in den systemischen Kreislauf gelangen, können Symptome und Befunde einer vom Zentralnervensystem und kardiovaskulären System ausgehenden Toxizität auftreten.

Dabei kommt es üblicherweise zunächst zu einer Toxizität des Zentralnervensystems (siehe Abschnitt 4.9), da diese bei geringeren Plasmakonzentrationen auftritt als die kardiovaskuläre Toxizität. Mögliche direkte Wirkungen von Lokalanästhetika auf das Herz umfassen eine Verlangsamung der Erregungsleitung und eine negative Inotropie, was schließlich zum Herzstillstand führen kann.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Zynrelief wurde in 2 multizentrischen, doppelblinden verum- und placebokontrollierten klinischen Studien mit parallelen Gruppen untersucht.

Studie 301 (Bunionektomie)

Insgesamt 412 Patienten, bei denen eine unilaterale Bunionektomie mit Osteotomie und Fixation unter Feldblockanästhesie (Mayo-Block) mit Lidocain durchgeführt wurde, wurden im Verhältnis 3:3:2 randomisiert einer der folgenden drei Behandlungsgruppen zugeteilt: Zynrelief 60 mg/1,8 mg,

Bupivacainhydrochlorid 50 mg oder Kochsalzlösung (als Placebo). Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 47 Jahre (Spannweite 18 bis 77 Jahre) und die Patienten waren vorwiegend weiblich (86%). Zynrelef wurde am Ende des Eingriffs nach dem letztmaligen Spülen und Absaugen und vor dem Wundverschluss direkt in den Operationssitus appliziert. Bupivacainhydrochlorid und Kochsalzlösung (Placebo) wurden mittels Injektion bzw. Instillation appliziert. Die Patienten bewerteten über den Zeitraum von 72 Stunden nach der Verabreichung auf einer Numerischen Rating-Skala (NRS) von 0 bis 10 die Intensität ihrer Schmerzen. Es war keine routinemäßige postoperative Schmerztherapie geplant, allerdings durften die Patienten bei Schmerzen eine Bedarfsmedikation anwenden (10 mg Oxycodon peroral alle 4 Stunden, 10 mg Morphin i.v. alle 2 Stunden und/oder 1.000 mg Paracetamol peroral alle 6 Stunden).

Die Ergebnisse für den primären Endpunkt und alle 4 wichtigsten sekundären Endpunkte waren positiv. Zynrelef bewirkte sowohl im Vergleich zu Kochsalzlösung (Placebo, der primäre Endpunkt) als auch im Vergleich zu Bupivacainhydrochlorid eine signifikante Verringerung der mittleren AUC der Schmerzintensität, bestimmt anhand der Punktwerte auf der NRS-A-Schmerzskala, und war bis 72 Stunden nach der Operation wirksam (Abbildung 1). Darüber hinaus bewirkte Zynrelef auch eine signifikante Reduktion des Opioid-Verbrauchs und eine signifikante Zunahme des Anteils der Patienten, die postoperativ keine Opioid-Bedarfsmedikation benötigten („Opioid-freie“ Patienten) (Tabelle 2).

Abbildung 1: Mittlere Schmerzintensität über 72 Stunden in Studie 301 (Bunionektomie)

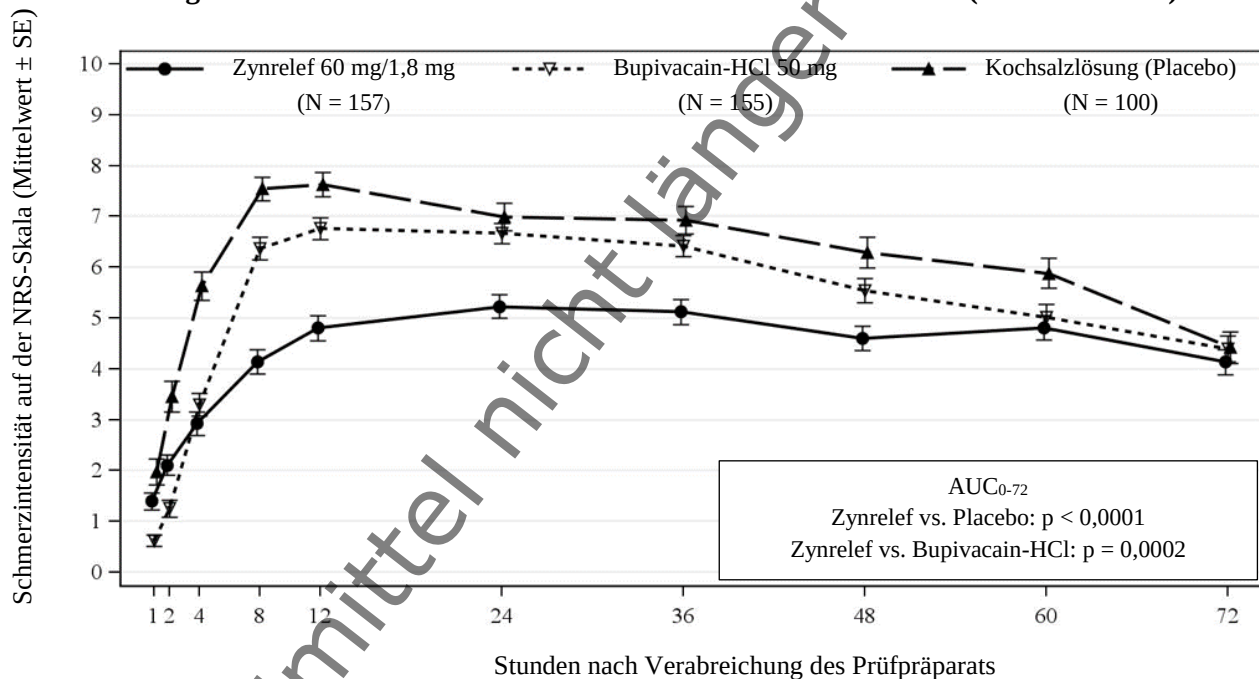


Tabelle 2: Opioid-Verbrauch über 72 Stunden in Studie 301 (Bunionektomie)

		Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 157)	Bupivacain- hydrochlorid 50 mg (N = 155)	Kochsalz- lösung (Placebo) (N = 100)
Opioid- Gesamtverbrauch^a 0-72 Stunden	Median	13	18	25
	p-Wert vs. Kochsalzlösung (Placebo)	< 0,0001		
	p-Wert vs. Bupivacainhydrochlorid	0,0022		
Ohne Opioid- Bedarfsmedikation 0-72 Stunden	n (%)	45 (29 %)	17 (11 %)	2 (2 %)
	p-Wert vs. Kochsalzlösung (Placebo)	< 0,0001		
	p-Wert vs. Bupivacainhydrochlorid	0,0001		

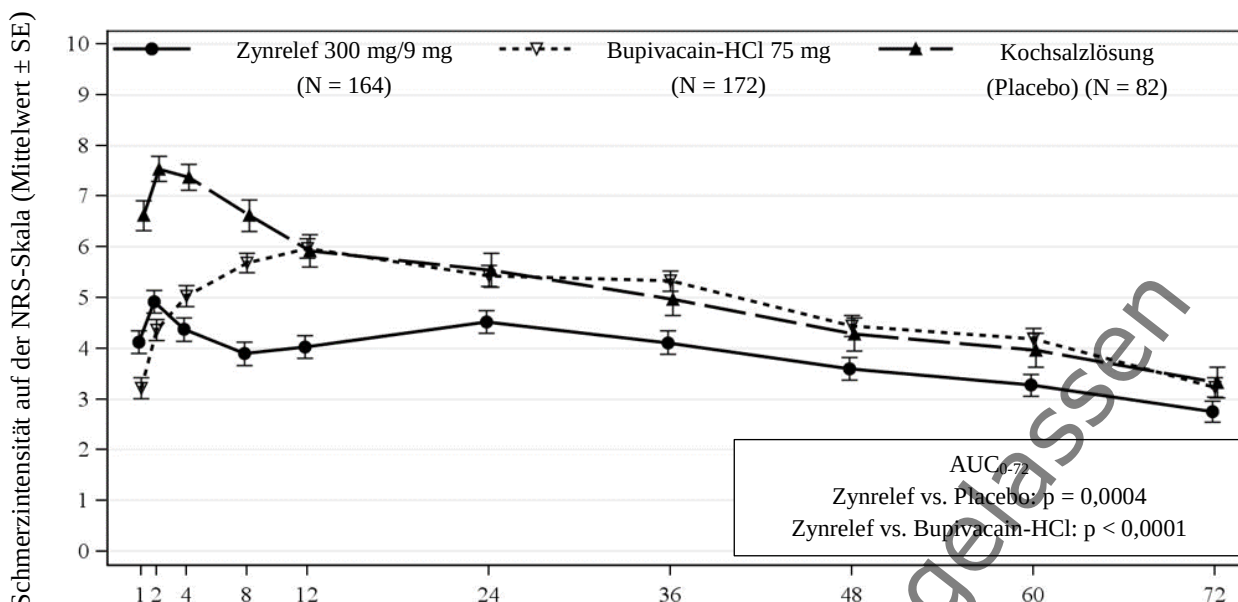
^a In intravenösen Morphin-Milligramm-Äquivalenten (i.v. MME).

Studie 302 (Inguinale Herniorrhaphie)

Insgesamt 418 Patienten, bei denen eine offene inguinale Herniorrhaphie mit Einsatz eines Netzes unter Allgemeinanästhesie durchgeführt wurde, wurden im Verhältnis 2:2:1 randomisiert einer der folgenden drei Behandlungsgruppen zugeteilt: Zynrelef 300 mg/9 mg, Bupivacainhydrochlorid 75 mg oder Kochsalzlösung (Placebo). Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 49 Jahre (Spannweite 18 bis 83 Jahre) und die Patienten waren vorwiegend männlich (94 %). Zynrelef wurde am Ende des Eingriffs nach Spülen und Absaugen der jeweiligen Faszien-schicht, aber vor dem Verschluss direkt in den Operationssitus appliziert. Bupivacainhydrochlorid und Kochsalzlösung (Placebo) wurden mittels Injektion bzw. Instillation appliziert. Die Patienten bewerteten über den Zeitraum von 72 Stunden nach der Verabreichung auf einer NRS von 0 bis 10 die Intensität ihrer Schmerzen. Es war keine routinemäßige postoperative Schmerztherapie geplant, allerdings durften die Patienten bei Schmerzen eine Bedarfsmedikation anwenden (10 mg Oxycodon peroral alle 4 Stunden, 10 mg Morphin i.v. alle 2 Stunden und/oder 1.000 mg Paracetamol peroral alle 6 Stunden).

Die Ergebnisse für den primären Endpunkt und alle 4 wichtigsten sekundären Endpunkte waren positiv. Zynrelef bewirkte sowohl im Vergleich zu Kochsalzlösung (Placebo, der primäre Endpunkt) als auch im Vergleich zu Bupivacainhydrochlorid eine signifikante Verringerung der mittleren AUC der postoperativen Schmerzintensität, bestimmt anhand der Punktwerte auf der NRS-A-Schmerzskala, und war bis 72 Stunden nach der Operation wirksam (Abbildung 2). Darüber hinaus bewirkte Zynrelef auch eine signifikante Reduktion des Opioid-Verbrauchs und eine signifikante Zunahme des Anteils der Patienten, die keine Opioid-Bedarfsmedikation benötigten (Tabelle 3).

Abbildung 2: Mittlere Schmerzintensität (NRS) über 72 Stunden in Studie 302 (Herniorrhaphie)



**Tabelle 3: Opioid-Verbrauch
72 Stunden in Studie 302
(Herniorrhaphie)**

Stunden nach Verabreichung des Prüfpräparats

über

		Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 164)	Bupivacain- hydrochlorid 75 mg (N = 172)	Kochsalz- lösung (Placebo) (N = 82)
Opioid- Gesamtverbrauch^a 0-72 Stunden	Median	0	7	11
	p-Wert vs. Kochsalzlösung (Placebo)	0,0001		
	p-Wert vs. Bupivacainhydrochlorid	0,0240		
Ohne Opioid- Bedarfsmedikation 0-72 Stunden	n (%)	84 (51 %)	69 (40 %)	18 (22 %)
	p-Wert vs. Kochsalzlösung (Placebo)	< 0,0001		
	p-Wert vs. Bupivacainhydrochlorid	0,0486		

^a In intravenösen Morphin-Milligramm-Äquivalenten (i.v. MME).

Operationen, bei denen Zynrelef nicht untersucht wurde

Die Wirksamkeit und Sicherheit bei größeren Operationen wie beispielsweise bauchchirurgischen, gefäßchirurgischen und thoraxchirurgischen Eingriffen ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Zynrelef eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von akuten postoperativen Schmerzen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die lokale Applikation von Zynrelef in den Operationssitus führt zu nachweisbaren systemischen Plasmaspiegeln von Bupivacain über 72 Stunden und von Meloxicam über 120 Stunden. Für

Bupivacain besteht eine Korrelation zwischen den systemischen Plasmakonzentrationen nach Applikation von Zynrelef und der Wirksamkeit.

Resorption

Zynrelef ist eine Formulierung aus Bupivacain und Meloxicam mit verlängerter Wirkdauer und basiert auf einem Polymer-basierten Wirkstofffreisetzungssystem (Drug-Delivery-System). Nach einmaliger Applikation von Zynrelef werden Bupivacain und Meloxicam gleichzeitig über etwa 3 Tage aus dem Polymer freigesetzt.

Die pharmakokinetischen Parameter des aus Zynrelef freigesetzten Bupivacains und Meloxicams wurden bei verschiedenen chirurgischen Eingriffen untersucht.

Tabelle 4 enthält die deskriptiven statistischen Daten für die pharmakokinetischen Parameter repräsentativer Zynrelef-Dosen aus den verschiedenen Studien.

Tabelle 4: Zusammenfassung der pharmakokinetischen Parameter von Bupivacain und Meloxicam nach Applikation einer Einzeldosis Zynrelef

Wirkstoff	Parameter	Bunionektomie: Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 17)	Herniorrhaphie: Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 16)
Bupivacain	C _{max} (ng/ml)	53,6 (32,6)	271 (147)
	t _{max} (h)	3,00 (1,55-24,08)	18,22 (3,10-30,28)
	AUC _(0-t) (h×ng/ml)	1.650 (1.130)	14.900 (8.470)
	AUC _(inf) (h×ng/ml)	1.680 (1.190)	15.300 (8.780)
Meloxicam	C _{max} (ng/ml)	25,6 (13,8)	225 (96,3)
	t _{max} (h)	18,02 (8,13-60)	53,72 (24,2-96,02)
	AUC _(0-t) (h×ng/ml)	1.600 (915)	18.600 (7.860)
	AUC _(inf) (h×ng/ml)	1.660 (1.050)	15.500 (n.b. ^a)

AUC = Fläche unter der Kurve; n.b. = nicht berechnet.

Hinweis: Parameter-Angaben jeweils als arithmetischer Mittelwert (Standardabweichung), außer bei t_{max}, bei welcher der Median (Spannweite) angegeben ist. Die Zynrelef-Dosen sind als Bupivacain-Dosis (mg)/Meloxicam-Dosis (mg) angegeben.

^a Die terminale Eliminationsphase wurde nicht bei einer ausreichenden Anzahl von Patienten erfasst. Die Standardabweichung wurde nicht berechnet.

Verteilung

Es wird erwartet, dass die Verteilung von Bupivacain und Meloxicam nach Freisetzung aus Zynrelef und systemischer Resorption ebenso erfolgt wie nach Verabreichung einer beliebigen Bupivacainhydrochlorid-Lösung bzw. oralen Meloxicam-Formulierung.

Bupivacain

Nach i.v. Anwendung weist Bupivacain eine Gesamtplasmaclearance von 0,58 l/min, ein Verteilungsvolumen im Steady-State von 73 Litern und ein intermediäres hepatisches Extraktionsverhältnis von 0,38 auf. Es wird vorwiegend an saures alpha-1-Glycoprotein gebunden und zeigt eine Plasmabindung von 96 %.

Meloxicam

Meloxicam wird sehr stark an Plasmaproteine gebunden, vorwiegend Albumin (99 %). Meloxicam penetriert in die Synovialflüssigkeit und erreicht dort in etwa halb so hohe Konzentrationen wie im Plasma. Das Verteilungsvolumen ist mit durchschnittlich 11 Litern gering und weist interindividuelle Abweichungen von 30-40 % auf.

Biotransformation

Bupivacain

Bupivacain wird umfangreich in der Leber metabolisiert, und zwar vorwiegend durch aromatische Hydroxylierung in 4-Hydroxybupivacain und durch N-Desalkylierung in Pipecoloxylidid (PPX). Beide Prozesse werden durch Cytochrom P450 (CYP) 3A4 vermittelt. PPX und 4-Hydroxybupivacain erreichen nach Verabreichung von Bupivacain relativ zur Muttersubstanz niedrige Plasmakonzentrationen. Die Metaboliten haben eine geringere pharmakologische Aktivität als Bupivacain.

Meloxicam

Meloxicam wird umfangreich in der Leber metabolisiert. Im Harn wurden vier verschiedene Meloxicam-Metaboliten identifiziert, die alle keine pharmakodynamische Aktivität aufweisen. Der Hauptmetabolit, 5'-Carboxymeloxicam (60 % der Dosis), wird durch Oxidation des Intermediärmetaboliten 5'-Hydroxymethylmeloxicam gebildet, der ebenfalls in geringem Umfang ausgeschieden wird (9 % der Dosis). *In-vitro*-Untersuchungen weisen darauf hin, dass bei dieser Metabolisierung CYP2C9 eine wichtige Rolle spielt, in geringerem Maße auch das Isoenzym CYP3A4. Für die anderen beiden Metaboliten, die 16 % bzw. 4 % der verabreichten Dosis ausmachen, ist vermutlich die Peroxidase-Aktivität des Patienten verantwortlich.

Elimination

Es wird erwartet, dass die Ausscheidung von Bupivacain und Meloxicam nach Freisetzung aus Zynrelef und systemischer Resorption ebenso aussieht wie nach Verabreichung anderer Bupivacainhydrochlorid-Lösungen bzw. oraler Meloxicam-Formulierungen.

Bupivacain

Innerhalb von 24 Stunden werden etwa 1 % des Bupivacains als unveränderter Wirkstoff und etwa 5 % als PPX im Harn ausgeschieden. Die mittlere scheinbare terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von aus Zynrelef freigesetztem Bupivacain beträgt etwa 14 bis 15 Stunden.

Meloxicam

Die Ausscheidung von Meloxicam erfolgt vorwiegend in Form von Metaboliten und zu gleichen Teilen über den Harn und die Fäzes. Weniger als 5 % der Tagesdosis werden unverändert in den Fäzes und nur Spuren der Muttersubstanz über den Harn ausgeschieden. Die mittlere scheinbare terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von aus Zynrelef freigesetztem Meloxicam beträgt etwa 22 bis 25 Stunden. Die Gesamtplasmaclearance beträgt durchschnittlich 8 ml/min.

Besondere Patientengruppen

Es wird erwartet, dass die Auswirkungen, die eine Leber- oder Nierenfunktionsstörung auf Bupivacain und Meloxicam haben, nach Freisetzung der Wirkstoffe aus Zynrelef und systemischer Resorption die gleichen sind wie nach Verabreichung anderer Bupivacain- oder Meloxicam-Formulierungen.

Leber- und Nierenfunktionsstörung

Die Clearance von Bupivacain erfolgt fast ausschließlich über eine Metabolisierung in der Leber und ist mehr von Änderungen der Funktion von intrinsischen Leberenzymen als von der Durchblutung der Leber abhängig.

Weder eine Leberfunktionsstörung noch eine leichte oder mittelschwere Nierenfunktionsstörung haben wesentlichen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Meloxicam. Bei schwerer Niereninsuffizienz kann das ansteigende Verteilungsvolumen zu höheren Konzentrationen an freiem Meloxicam führen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Ältere Menschen

Nach oraler Gabe von Meloxicam fiel die mittlere Plasmaclearance im Steady-State bei älteren Menschen etwas geringer aus als bei jüngeren beschrieben wurde.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur allgemeinen Toxizität und Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten zu Zynrelef, Bupivacain und Meloxicam keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Für Meloxicam wurden weder *in vitro* noch *in vivo* mutagene Wirkungen nachgewiesen. Bei Ratten und Mäusen wurde unter Meloxicam-Dosen, die deutlich über den klinisch angewendeten Dosen lagen, kein kanzerogenes Risiko beobachtet. Es wurden keine tierexperimentellen Langzeitstudien zur Beurteilung des mutagenen und kanzerogenen Potentials von Zynrelef und Bupivacain durchgeführt.

Bupivacain passiert die Placenta. In Studien zur Reproduktionstoxizität wurde unter Bupivacain-Dosen in Höhe des 1,9- oder 2,1-Fachen der beim Menschen durch die maximal empfohlene Tagesdosis von Zynrelef zugeführten Dosis (auf Grundlage der Körperoberfläche und bei Zugrundelegung der maximalen Tagesexposition einer 60 kg schweren Person) bei Ratten ein vermindertes Überleben der Nachkommen und bei Kaninchen eine Embryoletalität beobachtet. Eine Studie zu Bupivacain an Rhesus-Affen weist auf ein verändertes postnatales Verhalten hin, wenn die Tiere zum Zeitpunkt der Geburt gegenüber Bupivacain exponiert waren.

Reproduktionsstudien mit oraler Verabreichung von Meloxicam an Ratten zeigten unter für das Muttertier toxischen Dosen von 1 mg/kg und mehr eine Verminderung von Ovulationen und Hemmung von Implantationen sowie embryotoxische Effekte (vermehrte Resorptionen). Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen zeigten unter oralen Dosen von bis zu 4 mg/kg bei Ratten und 80 mg/kg bei Kaninchen keine Teratogenität. Diese „No Observed Effect Level“ (NOEL) lagen um den Faktor 7,4 bzw. 295 (auf Grundlage der Körperoberfläche unter Zugrundelegung der maximalen Tagesexposition einer 60 kg schweren Person) über der maximalen Tagesexposition gegenüber Meloxicam aus Zynrelef. Darüber hinaus wurden am Ende der Tragezeit fetotoxische Effekte beobachtet, die allen Prostaglandinsynthese-Hemmern gemeinsam sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Poly[3,9-diethyliden-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan-co-triethylenglycolmono/bis(oligoglycolat, n = 0-7)]

Triacetin

Dimethylsulfoxid

Maleinsäure

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit Wasser, Natriumchlorid-Lösung oder anderen Arzneimitteln gemischt werden, da es dann sehr viskös wird und schwer zu applizieren ist.

Zynrelef darf nicht in Kontakt mit Povidon-Jod-Lösung kommen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

60 mg/1,8 mg Bupivacain/Meloxicam: 2 Jahre

200 mg/6 mg Bupivacain/Meloxicam: 3 Jahre

400 mg/12 mg Bupivacain/Meloxicam: 3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch: sofort anwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen. Dieses Arzneimittel darf erst unmittelbar vor der Anwendung zubereitet werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

60 mg Bupivacain/1,8 mg Meloxicam

Eine 10-ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Glas, 1 belüfteter Anstechdorn für die Durchstechflasche, eine 3-ml-Luer-Lock-Spitze und 1 Luer-Lock-Applikator.

200 mg Bupivacain/6 mg Meloxicam

Eine 10-ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Glas, 1 belüfteter Anstechdorn für die Durchstechflasche, eine 12-ml-Luer-Lock-Spritze und 1 Luer-Lock-Applikator.

400 mg Bupivacain/12 mg Meloxicam

Eine 20-ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Glas, 1 belüfteter Anstechdorn für die Durchstechflasche, zwei 12-ml-Luer-Lock-Spritzen und 2 Luer-Lock-Applikatoren.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Es darf nur klare Lösung verwendet werden, die frei von Partikeln ist.

Die Lösung ist zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Die Außenseite der Durchstechflasche mit Zynrelef ist nicht steril. Um eine mikrobielle Kontamination zu vermeiden, ist während der gesamten Handhabung des Arzneimittels ein strikt aseptisches Vorgehen einzuhalten. Bei Vorbereitung im Operationssaal wird empfohlen, dass das Arzneimittel durch 2 Personen vorbereitet wird.

Zynrelef ist eine visköse Lösung und darf nur mit den in der Zynrelef-Packung mitgelieferten Komponenten vorbereitet und verabreicht werden.

Bitte beachten Sie die für medizinisches Fachpersonal bestimmten Hinweise zur Anwendung in der Packungsbeilage.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. September 2020

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml Wundlösung mit verlängerter Wirkdauer
Bupivacain/Meloxicam

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml Lösung enthält 29,25 mg Bupivacain und 0,88 mg Meloxicam.

Eine Durchstechflasche enthält eine Dosis von 60 mg/1,8 mg Bupivacain/Meloxicam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Poly[3,9-diethyliden-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan-co-triethylenglycolmono/bis(oligoglycolat, n = 0-7)], Triacetin, Dimethylsulfoxid, Maleinsäure.

Packungsbeilage zur weiteren Information beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Wundlösung mit verlängerter Wirkdauer

1 x 10-ml-Durchstechflasche, 1 belüfteter Anstechdorn für die Durchstechflasche, 1 Luer-Lock-Spritze und 1 Luer-Lock-Applikator

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intraläsionale Anwendung.
Nur zur einmaligen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG
--

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.
Unmittelbar vor der Anwendung zubereiten.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1478/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**KARTON DER DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml Wundlösung mit verlängerter Wirkdauer
Bupivacain/Meloxicam

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml Lösung enthält 29,25 mg Bupivacain und 0,88 mg Meloxicam.

Eine Durchstechflasche enthält eine Dosis von 60 mg/1,8 mg Bupivacain/Meloxicam.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Wundlösung mit verlängerter Wirkdauer
1 x 10-ml-Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intraläsionale Anwendung.
Nur zur einmaligen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Unmittelbar vor der Anwendung zubereiten.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Heron Therapeutics, B.V.

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1478/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zynrelief (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml Wundlösung mit verlängerter Wirkdauer
Bupivacain/Meloxicam
Intraläsionale Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

60 mg/1,8 mg/Dosis

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml Wundlösung mit verlängerter Wirkdauer
Bupivacain/Meloxicam

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml der Lösung enthält 29,25 mg Bupivacain und 0,88 mg Meloxicam.

Eine Durchstechflasche führt eine Dosis von 200 mg/6 mg Bupivacain/Meloxicam zu.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Poly[3,9-diethyliden-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan-co-triethylenglycolmono/bis(oligoglycolat, n = 0-7)], Triacetin, Dimethylsulfoxid, Maleinsäure.

Packungsbeilage zur weiteren Information beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Wundlösung mit verlängerter Wirkdauer

1 x 10-ml-Durchstechflasche, 1 belüfteter Anstechdorn für die Durchstechflasche, 1 Luer-Lock-Spritze und 1 Luer-Lock-Applikator

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intraläsionale Anwendung.
Nur zur einmaligen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.
Unmittelbar vor der Anwendung zubereiten.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1478/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**KARTON DER DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml Wundlösung mit verlängerter Wirkdauer
Bupivacain/Meloxicam

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml der Lösung enthält 29,25 mg Bupivacain und 0,88 mg Meloxicam.

Eine Durchstechflasche führt eine Dosis von 200 mg/6 mg Bupivacain/Meloxicam zu.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Wundlösung mit verlängerter Wirkdauer
1 x 10-ml-Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intraläsionale Anwendung.
Nur zur einmaligen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Unmittelbar vor der Anwendung zubereiten.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Heron Therapeutics, B.V.

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1478/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml Wundlösung mit verlängerter Wirkdauer
Bupivacain/Meloxicam
Intraläsionale Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

200 mg/6 mg/Dosis

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml Wundlösung mit verlängerter Wirkdauer
Bupivacain/Meloxicam

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml der Lösung enthält 29,25 mg Bupivacain und 0,88 mg Meloxicam.

Eine Durchstechflasche führt eine Dosis von 400 mg/12 mg Bupivacain/Meloxicam zu.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Poly[3,9-diethyliden-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan-co-triethylenglycolmono/bis(oligoglycolat, n = 0-7)], Triacetin, Dimethylsulfoxid, Maleinsäure.

Packungsbeilage zur weiteren Information beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Wundlösung mit verlängerter Wirkdauer

1 x 20-ml-Durchstechflasche, 1 belüfteter Anstechdorn für die Durchstechflasche, 2 Luer-Lock-Spritzen und 2 Luer-Lock-Applikatoren.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intraläsionale Anwendung.
Nur zur einmaligen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG
--

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.
Unmittelbar vor der Anwendung zubereiten.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1478/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**KARTON DER DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml Wundlösung mit verlängerter Wirkdauer
Bupivacain/Meloxicam

2. WIRKSTOFF(E)

Ein ml der Lösung enthält 29,25 mg Bupivacain und 0,88 mg Meloxicam.

Eine Durchstechflasche führt eine Dosis von 400 mg/12 mg Bupivacain/Meloxicam zu.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Wundlösung mit verlängerter Wirkdauer
1 x 20-ml-Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intraläsionale Anwendung.
Nur zur einmaligen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Unmittelbar vor der Anwendung zubereiten.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Heron Therapeutics, B.V.

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1478/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zynrelief (400 mg + 12 mg) / 14 ml Wundlösung mit verlängerter Wirkdauer
Bupivacain/Meloxicam
Intraläsionale Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

400 mg/12 mg/Dosis

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml Wundlösung mit verlängerter Wirkdauer

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml Wundlösung mit verlängerter Wirkdauer

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml Wundlösung mit verlängerter Wirkdauer

Bupivacain/Meloxicam

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen dieses Arzneimittel verabreicht wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Zynrelef und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten bevor Zynrelef bei Ihnen angewendet wird?
3. Wie wird Zynrelef bei Ihnen angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zynrelef aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Zynrelef und wofür wird es angewendet?

Zynrelef enthält die Wirkstoffe Bupivacain und Meloxicam.

- Bupivacain gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Lokalanästhetika genannt werden.
- Meloxicam gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die nicht-steroidale Antiphlogistika und Antirheumatika (NSAR) genannt werden.

Zynrelef wird Ihnen während eines chirurgischen Eingriffs von Ihrem Arzt verabreicht.

Zynrelef wird bei Erwachsenen angewendet, um nach einem chirurgischen Eingriff Schmerzen zu lindern, die durch kleine bis mittelgroße Operationswunden verursacht sind.

2. Was sollten Sie beachten bevor Zynrelef bei Ihnen angewendet wird?

Zynrelef darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie sich im **letzten Drittel einer Schwangerschaft** befinden (ab Woche 30). Bitte lesen Sie den Abschnitt zu Schwangerschaften;
- wenn Sie **allergisch** gegen **Bupivacain** und/oder **Meloxicam** oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie **allergisch** gegen andere Lokalanästhetika sind, die zur gleichen Klasse gehören wie Bupivacain (wie **Lidocain, Mepivacain, Prilocain, Levobupivacain** und **Ropivacain**);
- wenn es bei Ihnen irgendwann einmal **nach Einnahme von Acetylsalicylsäure, einem Wirkstoff, der in vielen Arzneimitteln gegen Schmerzen und Fieber sowie in Arzneimitteln zur Hemmung der Blutgerinnung enthalten ist, oder nach Einnahme von anderen nichtsteroidalen Entzündungshemmern zu Folgendem gekommen ist:**
 - pfeifendes Atemgeräusch, Enge im Brustkorb, Atemnot (Asthma)
 - Verstopfung der Nase aufgrund von Schwellungen der Nasenschleimhaut (Nasenpolypen)

- Hautausschlag/Nesselsucht (Urtikaria) oder schwerwiegende Hautreaktionen
- plötzliches Anschwellen der Haut oder Schleimhäute, beispielsweise um die Augen herum, im Gesicht, von Lippen, Mund oder Rachen, was gegebenenfalls zu Atembeschwerden führen kann (angioneurotisches Ödem)
- während einer **Bypassoperation am Herzen** (Koronararterien-Bypassoperation);
- wenn Sie eine **schwere Herzinsuffizienz** haben;
- wenn Sie eine **schwere Lebererkrankung** haben;
- wenn Sie **schweres Nierenversagen haben und keine Dialyse erhalten**.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Ihnen Zynrelef verabreicht wird, wenn Sie nicht sicher sind, ob einer der genannten Punkte auf Sie zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Ihnen Zynrelef verabreicht wird:

- wenn Sie Herzprobleme haben, schon einmal einen Schlaganfall hatten oder glauben, dass Sie ein Risiko für derartige Erkrankungen haben, da Arzneimittel wie das in Zynrelef enthaltene Meloxicam das Risiko für einen Herzinfarkt („Myokardinfarkt“) oder Schlaganfall geringfügig erhöhen können.
- wenn Sie irgendwann einmal eine Blutung im Magen oder in einem anderen Bereich des Magen-Darm-Trakts, ein Magengeschwür oder eine Magenschleimhautentzündung (Gastritis) hatten, da Arzneimittel wie das in Zynrelef enthaltene Meloxicam derartige Beschwerden verstärken können.
- wenn es bei Ihnen zu einer Hautreaktion kommt, insbesondere wenn diese in den ersten Wochen nach dem chirurgischen Eingriff auftritt. Ihr Arzt wird Hautreaktionen sorgfältig überwachen, und Zynrelef darf Ihnen nie wieder verabreicht werden.
- wenn Sie eine Nierenfunktionsstörung oder Nierenerkrankung haben.
- wenn Sie eine Leberfunktionsstörung oder Lebererkrankung haben.
- wenn die Kalium-Konzentration in Ihrem Blut hoch ist (Hyperkaliämie).
- wenn bei Ihnen eine Operation zur Korrektur einer Ballenzehe (im medizinischen Sprachgebrauch auch „Hallux valgus“ genannt) durchgeführt wird, da bei Patienten nach dieser Operation eine verzögerte Wundheilung beobachtet wurde. Ihr Arzt sollte wissen, dass er keine zu große Menge Zynrelef anwenden darf.

Bei Patienten, die nach einer Operation eine Dauerinfusion mit einem Lokalanästhetikum (einer der Inhaltsstoffe in diesem Arzneimittel) in ein Gelenk erhielten, wurde eine Chondrolyse (Knorpelabbau) beschrieben. Ihr Arzt sollte wissen, dass Zynrelef nicht dazu bestimmt ist, intraartikulär (in ein Gelenk) verabreicht zu werden.

Wenn Sie nicht wissen, ob einer der genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Ihnen Zynrelef verabreicht wird.

Kinder und Jugendliche

Zynrelef wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Anwendung von Zynrelef zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Das ist wichtig, weil Zynrelef die Wirkung einiger Arzneimittel beeinflussen kann.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker insbesondere dann, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel eingenommen haben oder einnehmen bzw. anwenden:

- Arzneimittel gegen einen unregelmäßigen Herzschlag (Herzrhythmusstörungen), wie Lidocain

und Mexiletin.

Ihr Arzt muss über diese Arzneimittel Bescheid wissen, damit er die korrekte Dosis Zynrelef für Sie bestimmen kann.

Informieren Sie Ihren Arzt auch dann, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Arzneimittel zur Behandlung von Herz- oder Nierenerkrankungen (wie ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker oder Betablocker);
- Irgendein Diuretikum (Entwässerungstabletten). Wenn Sie solche Arzneimittel einnehmen, muss Ihr Arzt gegebenenfalls Ihre Nierenfunktion überwachen;
- Lithium – zur Behandlung von Gemütsstörungen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie bei einem dieser Arzneimittel im Zweifel sind.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Meloxicam, einer der Wirkstoffe in Zynrelef, kann dazu führen, dass es schwieriger wird, schwanger zu werden. Wenn Sie Schwierigkeiten haben, schwanger zu werden oder wenn bei Ihnen Untersuchungen der Fortpflanzungsfähigkeit erfolgen, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Zynrelef bei Ihnen angewendet werden sollte.

Zynrelef darf in den letzten 3 Monaten der Schwangerschaft nicht angewendet werden, da es Ihr ungeborenes Kind schädigen oder Probleme bei der Entbindung verursachen könnte. Es kann bei Ihrem ungeborenen Kind Nieren- und Herzprobleme hervorrufen. Es kann Ihre Blutungsneigung und die Ihres Babys beeinflussen und dazu führen, dass die Wehen später einsetzen oder länger als erwartet dauern. Zynrelef sollte in den ersten 6 Monaten der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer es ist unbedingt erforderlich und wird von Ihrem Arzt empfohlen. Wenn Sie in dieser Zeit oder während Sie versuchen, schwanger zu werden, eine Behandlung brauchen, sollte die niedrigste Dosis verabreicht werden. Wenn Zynrelef nach der 20. Schwangerschaftswoche angewendet wird, kann es bei Ihrem ungeborenen Kind Nierenprobleme verursachen, durch die es zu einer zu geringen Menge an Fruchtwasser, das das Kind umgibt (Oligohydramnion), oder zu einer Verengung eines Blutgefäßes (Ductus arteriosus) im Herzen des Kindes kommen kann. Wenn Sie eine Behandlung brauchen, kann Ihr Arzt eine zusätzliche Überwachung empfehlen. Es wird nicht empfohlen, Zynrelef in der Stillzeit anzuwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zynrelef kann ganz leichte Auswirkungen auf Ihre geistigen Funktionen und Ihre Koordination haben und vorübergehend Ihre Bewegungen und Aufmerksamkeit beeinträchtigen. Nachdem Sie Zynrelef erhalten haben, sollten Sie erst wieder ein Fahrzeug führen oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn diese Wirkungen abgeklungen sind.

3. Wie wird Zynrelef bei Ihnen angewendet?

Zynrelef wird Ihnen während eines chirurgischen Eingriffs von Ihrem Arzt verabreicht. Ihr Arzt wird die korrekte Dosis für Sie bestimmen. Diese hängt von der Art des chirurgischen Eingriffs ab, der bei Ihnen vorgenommen wird.

Wenn Sie älter sind, kann es sein, dass Ihr Arzt entscheidet, die Dosis zu reduzieren.

Ihr Arzt wird sicherstellen, dass Sie stets das richtige Maß an Schmerzlinderung erfahren.

Wenn Sie eine größere Menge von Zynrelef erhalten haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine zu große Menge Zynrelef erhalten haben und bei Ihnen schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, müssen diese angemessen behandelt werden. Ihr behandelnder Arzt weiß, was in einer solchen Situation zu tun ist.

Informieren Sie umgehend den Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome auftritt. Dabei kann es sich um Frühzeichen dafür handeln, dass Sie eine zu große Menge Zynrelef erhalten haben:

- Schwindelgefühl oder Benommenheit;
- Taubheitsgefühl an den Lippen oder um den Mund herum;
- Taubheitsgefühl der Zunge;
- Hörstörungen;
- Sehstörungen.

Schwerwiegendere Nebenwirkungen nach Verabreichung einer zu großen Menge von Zynrelef sind Sprachstörungen, Muskelzuckungen, Tremor, Zittern, „epileptische“ Krampfanfälle (Konvulsionen) und Bewusstseinsverlust. **Bitte informieren Sie sofort den Arzt oder das medizinische Fachpersonal**, wenn bei Ihnen eines dieser Zeichen auftritt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wichtige Nebenwirkungen, auf die Sie achten sollten:

In klinischen Studien zu Zynrelef wurden bei Patienten die folgenden Nebenwirkungen beobachtet:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Schwindelgefühl

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Ungewöhnlich langsamer Herzschlag;
- Niedriger Blutdruck;
- Unangenehmer Körpergeruch;
- Infektion der Haut (Zellulitis);
- Störungen der Wundheilung an der Operationsstelle, einschließlich Wiederaufbrechen der Wunde, nach chirurgischem Eingriff zur Korrektur einer Ballenzehe („Hallux-valgus-Operation“ bzw. „Bunionektomie“);
- Schwellung, Rötung, Überwärmung oder Infektion am Ort des chirurgischen Eingriffs;
- Anschwellen von Unterschenkeln oder Händen;
- Veränderung des Geschmacksempfindens.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Zynrelef aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Normalerweise wird Zynrelef von Ihrem Arzt oder dem Krankenhaus gelagert, und diese sind für die Qualität des Arzneimittels nach Anbruch verantwortlich, wenn es nicht sofort verwendet wird. Das Arzneimittel muss vor der Anwendung visuell kontrolliert werden. Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn sie klar und praktisch frei von Partikeln ist und wenn das Behältnis unversehrt ist. Ihr Arzt wird das Arzneimittel in geeigneter Weise entsorgen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zynrelef enthält

- Die Wirkstoffe sind: Bupivacain und Meloxicam. Ein ml Lösung enthält 29,25 mg Bupivacain und 0,88 mg Meloxicam.
- Zynrelef Wundlösung mit verlängerter Wirkdauer ist in den folgenden Dosen erhältlich:
 - 60 mg/1,8 mg Bupivacain/Meloxicam.
 - 200 mg/6 mg Bupivacain/Meloxicam.
 - 400 mg/12 mg Bupivacain/Meloxicam.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Poly[3,9-diethyliden-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5.5]undecan-co-triethylenglycolmono/bis(oligoglycolat, n = 0-7)], Thiacetin, Dimethylsulfoxid und Maleinsäure.

Wie Zynrelef aussieht und Inhalt der Packung

Zynrelef ist eine Wundlösung mit verlängerter Wirkdauer für die intraläsionale Anwendung (Anwendung an der Operationsstelle). Es handelt sich um eine klare, blassgelbe bis gelbe Lösung.

Jede Packung Zynrelef enthält eine 10-ml- oder eine 20-ml-Durchstechflasche aus Glas, die für die einmalige Anwendung bestimmt und in einem eigenen Karton verpackt ist, sowie sterile, einzeln verpackte Komponenten für die Zubereitung und Verabreichung:

- 60 mg/1,8 mg Bupivacain/Meloxicam: eine 10-ml-Durchstechflasche für eine einzelne Dosis, 1 belüfteter Anstechdorn für die Durchstechflasche, eine 3-ml-Luer-Lock-Spritze und 1 Luer-Lock-Applikator.
- 200 mg/6 mg Bupivacain/Meloxicam: eine 10-ml-Durchstechflasche für eine einzelne Dosis, 1 belüfteter Anstechdorn für die Durchstechflasche, eine 12-ml-Luer-Lock-Spritze und 1 Luer-Lock-Applikator.
- 400 mg/12 mg Bupivacain/Meloxicam: eine 20-ml-Durchstechflasche für eine einzelne Dosis, 1 belüfteter Anstechdorn für die Durchstechflasche, zwei 12-ml-Luer-Lock-Spritzen und 2 Luer-Lock-Applikatoren.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

HINWEISE ZUR ANWENDUNG VON ZYNRELEF

1. Zynrelef ist ausschließlich zur einmaligen Anwendung bestimmt.
2. Die Zynrelef-Packung enthält die für die Anwendung erforderlichen Gegenstände, und zwar eine Durchstechflasche aus Glas mit einer Einzeldosis sowie die folgenden sterilen Komponenten: Luer-Lock-Spritze(n), einen belüfteten Anstechdorn für die Durchstechflasche und Luer-Lock-Applikator(en).
3. Zynrelef ist eine visköse Lösung und darf nur mit den in der Zynrelef-Packung mitgelieferten Komponenten vorbereitet und verabreicht werden.
4. Der Inhalt der Durchstechflasche mit Zynrelef ist steril. Das Äußere der Durchstechflasche ist nicht steril. Um eine mikrobielle Kontamination zu vermeiden, ist während der gesamten Handhabung des Arzneimittels ein strikt aseptisches Vorgehen einzuhalten.

Vorbereitung

Zynrelef ist in 3 verschiedenen Packungen erhältlich, die jeweils die folgenden Komponenten enthalten:

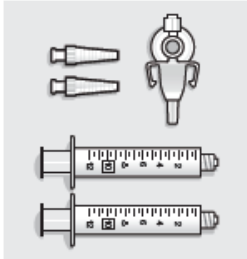
Stärke	Spritzengröße	Anzahl der Spritzen	Mit der Spritze aufzuziehendes Volumen ^a	Verabreichtes Volumen
60 mg/1,8 mg Bupivacain/Meloxicam-Lösung in einer 10-ml- Durchstechflasche	3 ml	1	2,3 ml	2,0 ml
200 mg/6 mg Bupivacain/Meloxicam-Lösung in einer 10-ml- Durchstechflasche	12 ml	1	7 ml	6,7 ml
400 mg/12 mg Bupivacain/Meloxicam-Lösung in einer 20-ml- Durchstechflasche	12 ml	2	7 ml (insgesamt 14 ml)	13,5 ml

^a Das mit der Spritze aufzuziehende Volumen berücksichtigt das im Luer-Lock-Applikator verbleibende Volumen.

Hinweise für die Vorbereitung und Verabreichung

Bei Vorbereitung im Operationssaal wird empfohlen, dass das Arzneimittel durch 2 Personen vorbereitet wird: eine Person **steril** (blaue Hinweise) und eine Person **unsteril** (grüne Hinweise).

1. Komponenten zurechtlegen



STERIL

Packen Sie alle Komponenten aus und legen Sie diese auf die sterile Ablage.
Hinweis: Bereiten Sie alle Spritzen vor, die der Packung beiliegen.
Ersetzen Sie **keinerlei** Komponenten.

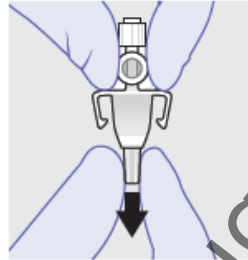
2. Durchstechflasche vorbereiten



UNSTERIL

- A) Nehmen Sie die Flip-off-Kappe von der Durchstechflasche und stellen Sie die Durchstechflasche auf eine stabile, unsterile Oberfläche.
- B) Reinigen Sie das Septum mit einem Alkoholtupfer.
- C) Präsentieren Sie die Durchstechflasche der sterilen Person so, dass diese den belüfteten Anstechdorn sicher einstechen kann. Entfernen Sie **nicht** den Stopfen und versuchen Sie nicht, den Inhalt der Durchstechflasche auszuschütten.

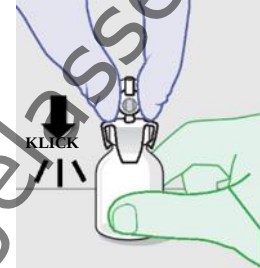
3. Schutzkappe abziehen



STERIL

- A) Ziehen Sie die blaue Schutzkappe vom belüfteten Anstechdorn ab.
- B) Entfernen Sie die Luer-Kappe.

4. Belüfteten Anstechdorn auf die Durchstechflasche setzen



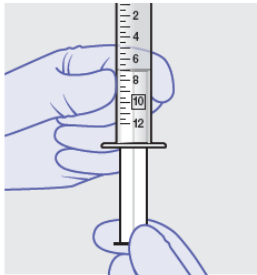
STERIL

Drücken Sie den Anstechdorn durch das Septum der Durchstechflasche, bis er „einrastet“. Halten Sie den belüfteten Anstechdorn am Adapterhals, damit die Sterilität des belüfteten Anstechdorns und der sterilen Person gewahrt bleiben.

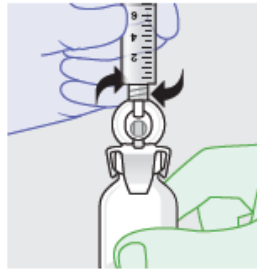
UNSTERIL

Halten Sie die Durchstechflasche ruhig, während die sterile Person den Anstechdorn einsticht.
Hinweis: Es wird empfohlen, die Durchstechflasche hierzu auf eine feste, ebene Oberfläche zu stellen.

5. Spritze vorbereiten



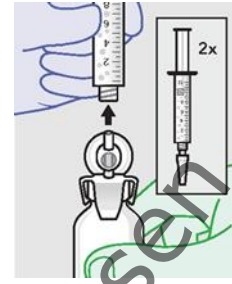
6. Für das Aufziehen vorbereiten



7. Arzneimittel aufziehen



8. Luer-Lock-Applikator aufsetzen



STERIL

Ziehen Sie das gleiche Volumen an Luft in die Spritze auf, das an Arzneimittel aus der Durchstechflasche entnommen werden soll. In Schritt 7 werden Sie die Luft aus der Spritze in die Durchstechflasche drücken, nachdem Sie die Durchstechflasche auf den Kopf gedreht haben und das Arzneimittel in den Hals der Durchstechflasche geflossen ist.

STERIL

Setzen Sie die mit Luft gefüllte Spritze auf den belüfteten Anstechdorn auf.
Hinweis: Vermeiden Sie es, den Spritzenkolben während des Aufziehens der Lösung in die Spritze zu drücken oder pumpenartig vor und zurück zu bewegen.

UNSTERIL

Halten Sie die Durchstechflasche so lange an ihrem Platz, bis die Spritze aufgesetzt wurde.

STERIL

- A) Drehen Sie die Durchstechflasche mit Hilfe der Spritze um.
- B) Warten Sie bis das Arzneimittel in den Hals der Durchstechflasche geflossen ist.
- C) Drücken Sie die Luft in die Durchstechflasche und warten Sie bis die Luftblasen aufgestiegen sind.
- D) Ziehen Sie das Arzneimittel in die Spritze auf. Es ist normal, wenn sich kleine Luftbläschen in der Spritze zeigen.

Hinweis: Da das Arzneimittel sehr zähflüssig ist, kann das Aufziehen einige Minuten dauern.

UNSTERIL

Falls erforderlich können Sie der sterilen Person beim Umdrehen der Durchstechflasche helfen, indem Sie die unsterile Durchstechflasche festhalten.

STERIL

- A) Stellen Sie die Durchstechflasche wieder auf die unsterile Oberfläche.
- B) Nehmen Sie die Spritze von der Durchstechflasche ab und setzen Sie den Luer-Lock-Applikator auf.
- C) Legen Sie die Spritze auf eine sterile Oberfläche.
- D) (sofern erforderlich) Wiederholen Sie die Schritte 5-8 mit der zweiten Spritze.

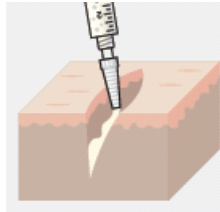
UNSTERIL

Sofern erforderlich, halten Sie die Durchstechflasche weiter fest, damit die zweite Spritze aufgesetzt werden kann.

Dieses Arzneimittel darf erst unmittelbar vor der Anwendung zubereitet werden. Es kann nicht zu einem früheren Zeitpunkt vorbereitet und dann gelagert werden.

Hinweise zur Anwendung – Bitte lesen Sie diese Informationen, bevor Sie das Arzneimittel das erste Mal anwenden. Zynrelief darf nur mit der Spritze und dem Luer-Lock-Applikator aus der Packung verabreicht werden.

1. Zynrelef wird nach dem letztenmaligen Spülen und Absaugen und vor dem Wundverschluss ohne Kanüle in den Operationssitus verabreicht. Wenn mehrere Gewebeschichten betroffen sind, soll die Lösung erst nach dem letztenmaligen Spülen und Absaugen und vor der Naht der jeweiligen Gewebeschicht appliziert werden.
2. Zynrelef wird mit dem auf die Spritze aufgesetzten Luer-Lock-Applikator auf die Gewebe im Operationssitus aufgetragen, die zu Schmerzen führen könnten.
3. Es ist eine ausreichende Menge aufzutragen, so dass das Gewebe bedeckt wird. Bei kleinem Operationssitus ist darauf zu achten, dass nicht zu viel Lösung aufgetragen wird, die während des Wundverschlusses aus dem Operationssitus gedrückt werden könnte. Wischen Sie überschüssiges Zynrelef von der Haut ab, bevor oder während die Wunde geschlossen wird.



4. Tragen Sie Zynrelef nur auf Gewebeschichten unterhalb des Hautschnitts und nicht direkt auf die Haut auf.
5. Die erforderliche Menge Zynrelef ist davon abhängig, wie viel Gewebe von dem chirurgischen Eingriff betroffen und zu behandeln ist. Die Höchstdosis entspricht einem maximalen Volumen von etwa 14 ml. Zynrelef verteilt sich gut und bedeckt eine große Fläche.
6. Zynrelef zersetzt OP-Fäden nicht. Beim Binden von Knoten mit monofilen Fäden kann der Kontakt mit Zynrelef dazu führen, dass sich die Knoten aufgrund der Viskosität von Zynrelef lockern oder lösen. Beschränken Sie die Anwendung von Zynrelef auf den Bereich nahe der Inzisionslinie auf ein Minimum und wischen Sie überschüssiges Zynrelef vor dem Anbringen der Naht von der Haut ab. Für drei oder mehr Knoten, die mit mehreren Schlägen ausgeführt werden (z. B. chirurgischer Knoten), werden monofile Fäden empfohlen. Besonders für den Verschluss tieferer Gewebsschichten sind geflochtene oder verzwirnte Fäden in Betracht zu ziehen.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

ANHANG IV
WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE
ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Bupivacain/Meloxicam zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

In Anbetracht der verfügbaren Daten zur Anwendung von Bupivacain/Meloxicam in der Stillzeit, die auf den Ergebnissen der Studie HTX-011-220 basieren (und zeigen, dass Bupivacain/Meloxicam 6–8 Tage lang in die Muttermilch ausgeschieden wird), und der Informationen zur Anwendung in der Schwangerschaft, die auf den Empfehlungen des PRAC für NSAR-haltige Arzneimittel (EMA/CMDh/642745/2022) basieren, ist der PRAC der Ansicht, dass die Produktinformation entsprechend ergänzt werden sollte. Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Bupivacain/Meloxicam der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Bupivacain/Meloxicam enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.