

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml otopina za ranu s produljenim oslobađanjem

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml otopina za ranu s produljenim oslobađanjem

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml otopina za ranu s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 29,25 mg bupivakaina i 0,88 mg meloksikama.

Zynrelef otopina s produljenim oslobađanjem isporučuje se u sljedećim dozama:

- 60 mg/1,8 mg bupivakaina/meloksikama,
- 200 mg/6 mg bupivakaina/meloksikama,
- 400 mg/12 mg bupivakaina/meloksikama.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za ranu s produljenim oslobađanjem.

Bistra, blijedožuta do žuta viskozna tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Zynrelef je indiciran za liječenje somatskog poslijeoperacijskog bola malih do srednje velikih kirurških rana u odraslih (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Zynrelef se smije primjenjivati samo u uvjetima kada je dostupno osposobljeno osoblje i oprema za hitno liječenje ako se u bolesnika jave znakovi neurološke ili kardiološke toksičnosti.

Doziranje

Preporučena doza ovisi o veličini kirurške rane i volumenu potrebnom da se pokrije zahvaćeno tkivo unutar rane u kojem se može generirati bolni podražaj. Potrebno je paziti na to da nema viška koji bi se pri zatvaranju rane mogao iz nje istisnuti, osobito iz malih ograničenih kirurških prostora (vidjeti dio 4.4).

Volumen koji je potrebno navući uključuje i volumen koji otpada na Luer-lock spoj aplikatora. Primjeri volumena koji je potrebno navući i doze raspoložive za primjenu su kako slijedi:

- Operacija čukljeva (engl. *bunionectomy*) – do najviše 2,3 ml (60 mg/1,8 mg)
- Otvorena ingvinalna herniorafija – do najviše 10,5 ml (300 mg/9 mg)

Maksimalna ukupna doza primijenjenog Zynrelefa ne smije prelaziti 400 mg/12 mg (oko 14 ml).

Primjena s drugim anestheticima

Kada se Zynrelef primjenjuje s drugim lokalnim anestheticima, mora se uzeti u obzir sveukupna izloženost lokalnim anestheticima tijekom 72 sata. Ukupna, maksimalna primijenjena doza bupivakaina ne smije prekoračiti 400 mg/dan.

Posebne populacije bolesnika

Bolesnici starije životne dobi (≥ 65 godina)

Bolesnicima starije životne dobi potrebno je primijeniti smanjenu dozu u skladu s njihovim godinama i fizičkim stanjem. Budući da stariji bolesnici mogu imati oslabljenu funkciju bubrega, to se mora imati u vidu prilikom određivanja doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu Zynrelefa u bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 5.2). Primjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega koji se ne dijaliziraju je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3), a primjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega koji se dijaliziraju se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu Zynrelefa u bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre. Bolesnike je potrebno nadzirati radi moguće pojave znakova pogoršanja jetrene funkcije (vidjeti dio 4.4 i 5.2). Primjena Zynrelefa u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Zynrelefa u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Intralezijska primjena

Zynrelef je namijenjen za primjenu u kiruršku ranu.

Zynrelef se primjenjuje kao jednokratna doza.

Zynrelef se smije pripremiti i primijeniti samo pomoću sterilnih komponenti priloženih u pakiranju lijeka (adapter za bočicu sa šiljkom i zračnicom, štrcaljka, aplikator s Luer-lock spojem). Cjelovite upute za uporabu nalaze se u dijelu upute o lijeku namijenjenom zdravstvenim radnicima.

Zynrelef se primjenjuje u kiruršku ranu nakon završnog ispiranja i aspiracije rane a prije zatvaranja rane šivanjem. Ako rana zahvaća više slojeva, otopinu je potrebno primijeniti nakon završnog ispiranja i aspiracije svakog sloja a prije šivanja.

Zynrelef se ne ubrizgava (ne injicira) i potrebno ga je nanijeti bez igle u slojeve tkiva ispod mjesta incizije kože. Otopinu se ne smije primijeniti na kožu. Potrebno je primijeniti dovoljnu količinu otopine za pokrivanje tkiva. Prije ili tijekom zatvaranja rane obrisati višak lijeka Zynrelef s kože.

Kada se za vezivanje čvorova koriste monofilamentni kirurški konci, kontakt sa Zynrelefom može uzrokovati da se čvorovi olabave ili razvežu zbog viskoznosti Zynrelefa. Potrebno je minimizirati primjenu Zynrelefa u blizini reza i obrisati višak Zynrelefa s kože prije šivanja. Za monofilamentne kirurške konce preporučuje se korištenje tri (3) ili više čvorova koji završavaju s višestrukim prolazima (npr. kirurški čvor). Razmotrite primjenu upletenih ili nazubljenih kirurških konaca, osobito za zatvaranje dubljih slojeva.

Za upute kako pripremiti ovaj lijek prije njegove primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici za koje se zna da su preosjetljivi na neki od lokalnih anestetika amidnog tipa ili nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL). Meloksikam se ne smije dati bolesnicima koji su nakon primjene acetilsalicilatne kiseline ili drugih NSAIL-ova razvili znakove astme, nosnih polipa, angioneurotskog edema ili urtikarije.
- Treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6).
- Operacija srčane prenosnice (engl. *coronary artery bypass graft*, CABG) (vidjeti dio 4.4).
- Teško zatajivanje srca (vidjeti dio 4.4).
- Teško oštećenje funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).
- Teško oštećenje funkcije bubrega u bolesnika koji nisu na dijalizi (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Djelotvornost i sigurnost primjene nije utvrđena za velike kirurške zahvate, uključujući abdominalne, vaskularne i torakalne kirurške zahvate (vidjeti dio 5.1). Preporučuje se ovaj lijek ne koristiti kod većih kirurških zahvata.

Sistemska toksičnost lokalnih anestetika

Budući da je primjena bupivakaina povezana s mogućim rizikom od pojave teških po život opasnih nuspojava, bilo koji lijek koji sadrži bupivakain mora se primjenjivati u uvjetima gdje je dostupno osposobljeno osoblje i oprema za hitno liječenje ako se u bolesnika pojave znakovi neurološke i kardiološke toksičnosti.

Bupivakain može uzrokovati akutne toksične učinke na središnji živčani i kardiovaskularni sustav kada se koristi za lokalnu anesteziju u postupcima koji mogu imati za posljedicu visoke koncentracije djelatne tvari u krvi. Ovo je osobito slučaj nakon nehotične intravaskularne primjene ili ubrizgavanja u dobro prokrvljena područja. Zabilježeni su slučajevi ventrikularne aritmije, ventrikularne fibrilacije, iznenadnog kardiovaskularnog kolapsa i smrti povezani s visokim sistemskim koncentracijama bupivakaina. Odgovorni liječnik mora poduzeti mjere predostrožnosti kako bi se izbjegla sistemska toksičnost lokalnog anestetika (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici koji zahtijevaju posebnu pažnju kako bi se smanjio rizik od pojave opasnih nuspojava uključuju sljedeće:

- Bolesnicima starije životne dobi i bolesnicima općeg lošeg stanja moraju se davati smanjene doze u skladu s njihovim tjelesnim stanjem.
- Bolesnici s djelomičnim ili potpunim srčanim blokom – zbog činjenice da lokalni anestetici mogu usporiti srčanu provodnju.
- Bolesnici s uznapredovalom bolešću jetre ili teškim poremećajem funkcije bubrega.

Toksični učinci lokalnih anestetika međusobno se zbrajaju (aditivni su) i njihova primjena mora se provoditi s oprezom, uključujući praćenje neuroloških i kardioloških učinaka povezanih s njihovom toksičnošću.

Kardiovaskularni sustav

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci upućuju na to da bi uporaba NSAIL-ova (osobito u visokim dozama i tijekom dugotrajnog liječenja) mogla biti povezana s malo povećanim rizikom za nastanak arterijskih trombotičkih događaja (npr. infarkta miokarda i moždanog udara). Podaci za isključenje ovog rizika kod Zynrelefa su nedovoljni. Primjenu Zynrelefa u bolesnika koji su nedavno preboljeli infarkt miokarda mora se izbjegavati osim ako očekivane koristi primjene nisu veće od rizika za ponovne kardiovaskularne trombotičke događaje.

U bolesnika s nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim zatajivanjem srca, utvrđenom ishemijskom srčanom bolesti, bolesti perifernih arterija i/ili cerebrovaskularnom bolesti Zynrelef se smije primijeniti samo nakon pažljive procjene.

Gastrointestinalni sustav

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracije ili perforacije, koje mogu imati smrtni ishod, zabilježene su pri primjeni NSAIL-ova u bilo kojem razdoblju liječenja, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili ranijih ozbiljnih gastrointestinalnih događaja u anamnezi. Budući da Zynrelef sadrži NSAIL meloksikam, zdravstveni radnici moraju paziti na moguću pojavu znakova i simptoma gastrointestinalne ulceracije i krvarenja. Ako se sumnja na ozbiljnu gastrointestinalnu nuspojavu, odmah treba započeti s procjenom i liječenjem.

Rizik za gastrointestinalno krvarenje, ulceraciju ili perforaciju je viši, s povećanjem doze NSAIL-a u bolesnika s ulkusom u anamnezi i u starijih bolesnika. U tih bolesnika potrebno je razmotriti primjenu terapije u kombinaciji s gastroprotektivnim lijekovima (npr. mizoprostrolom ili inhibitorima protonske pumpe), kao i u bolesnika koji moraju istodobno uzimati niske doze acetilsalicilatne kiseline ili druge djelatne tvari koje mogu povećati rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti u nastavku i u dijelu 4.5).

Bolesnike koji u anamnezi imaju podatak o gastrointestinalnoj toksičnosti, osobito ako su stariji, potrebno je savjetovati da prijave svaki neuobičajeni abdominalni simptom (osobito gastrointestinalno krvarenje).

Savjetuje se oprez u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji mogu povećati rizik za ulceraciju ili krvarenje, poput heparina, antikoagulanasa poput varfarina, ili druge NSAIL-ove, uključujući acetilsalicilatnu kiselinu primjenjivanu u protuupalnim dozama (≥ 1 g, kao jedno uzimanje, ili ≥ 3 g, kao ukupna dnevna doza) (vidjeti dio 4.5).

Ozbiljne kožne reakcije

Po život opasne kožne reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom [SJS] i toksična epidermalna nekroliza [TEN]) zabilježeni su pri primjeni meloksikama. Bolesnike je potrebno savjetovati o znakovima i simptomima te pažljivo nadzirati na pojavu kožnih reakcija. Rizik za pojavu SJS-a ili TEN-a najveći je unutar prvih tjedana liječenja. Ako su u bolesnika pri primjeni meloksikama nastupili SJS ili TEN, Zynrelef se u ovih bolesnika nikako ne smije primijeniti.

Praćenje jetrene i bubrežne funkcije

Tijekom primjene meloksikama zabilježeni su povremeni porasti razina transaminaze u serumu, porast razine bilirubina i drugih parametara jetrene funkcije u serumu, te serumskog kreatinina i ureje u krvi, kao i drugi poremećaji laboratorijskih nalaza. U većini slučajeva radilo se o prolaznim i blagim odstupanjima. Bolesnike je potrebno nadzirati i pratiti zbog mogućih znakova pogoršanja jetrene i bubrežne funkcije.

Renalna toksičnost i oštećenje funkcije bubrega

Renalna toksičnost primijećena je u bolesnika u kojih prostaglandini bubrega imaju kompenzatornu ulogu u održavanju bubrežne perfuzije. U tih bolesnika primjena NSAIL-a može uzrokovati smanjeno stvaranje prostaglandina ovisno o dozi i posljedično smanjenje krvnog protoka kroz bubrege, što može izazvati manifestnu bubrežnu dekompenzaciju. Bolesnici koji imaju najveći rizik za ovu reakciju su bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega, nefrotskim sindromom, nefropatijom uslijed lupusa, dehidracijom, hipovolemijom, zatajivanjem srca, teškim poremećajem jetrene funkcije, bolesnici koji uzimaju diuretike, ACE inhibitore ili antagoniste angiotenzina II, te bolesnici starije životne dobi.

Nakon primjene Zynrelefa potrebno je pratiti bubrežnu funkciju u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili jetre, zatajivanjem srca, dehidracijom ili hipovolemijom.

Učinci meloksikama na bubrege mogu ubrzati progresiju poremećaja bubrežne funkcije u bolesnika s već postojećom bubrežnom bolesti.

Nema dostupnih podataka iz kontroliranih kliničkih ispitivanja koja se odnose na primjenu meloksikama u bolesnika s uznapredovalom bubrežnom bolesti. S obzirom na to da se neki metaboliti meloksikama izlučuju putem bubrega, primjena Zynrelefa se ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega koji se dijaliziraju, osim ako se ne očekuje da će koristi biti veće od rizika za pogoršanje bubrežne funkcije. Zynrelef je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega koji se ne dijaliziraju (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije jetre

Budući da se bupivakain metabolizira u jetri, visoke je doze potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s jetrenom bolesti. Bolesnici s teškom bolesti jetre, zbog njihove nesposobnosti da normalno metaboliziraju lokalne anestetike, imaju veći rizik za razvoj toksičnih koncentracija u plazmi. Primjena Zynrelefa u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Hiperkalijemija

Porast koncentracije kalija u serumu uključujući hiperkalijemiju zabilježen je pri primjeni meloksikama u bolesnika s dijabetesom ili onih koji su istodobno primali terapiju za koju je poznato da povišuje koncentraciju kalija. Zynrelef se smije primjenjivati u bolesnika s hiperkalijemijom samo ako koristi primjene nadilaze rizike.

Hondroliza

Nakon stavljanja lijeka na tržište prijavljeni su slučajevi hondrolize u bolesnika koji su poslijeoperacijski primali kontinuiranu intraartikularnu infuziju lokalnih anestetika. Većina prijavljenih slučajeva hondrolize odnosila se na zglobov ramena. Zbog postojanja više čimbenika koji mogu imati utjecaja i nekonzistentnosti zdravstvene literature o mehanizmu djelovanja, uzročno-posljedična povezanost ne može se utvrditi. Kontinuirana intraartikularna infuzija Zynrelefa mora se izbjegavati.

Otežano cijeljenje rana

Primijećeno je otežano cijeljenje rana u bolesnika nakon operacije čukljeva (vidjeti dio 4.8). U malim, ograničenim kirurškim prostorima, potrebno je izbjegavati primjenu prekomjernog volumena (vidjeti dio 4.2).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Bupivakain

Bupivakain se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji primaju druge lokalne anestetike ili djelatne tvari koje strukturom nalikuju lokalnim anestheticima amidnog tipa, npr. određene antiaritmike, poput lidokaina i meksiletina, budući da su sistemski toksični učinci aditivni (vidjeti dio 4.4).

Meloksikam

ACE inhibitori, antagonisti angiotenzina II

NSAIL-ovi mogu umanjiti antihipertenzivni učinak ACE inhibitora, antagonista angiotenzina II ili beta-blokatora (uključujući propranolol).

U bolesnika koji su stariji, imaju volumnu depleciju (uključujući one koji uzimaju diuretike) ili imaju oštećenu funkciju bubrega, istodobna primjena NSAIL-ova i ACE inhibitora ili antagonista

angiotenzina II može imati za posljedicu pogoršanje bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega, koje je obično reverzibilno.

Bolesnici na terapiji ACE inhibitorima, antagonistima angiotenzina II ili beta-blokatorima moraju se nadzirati nakon primjene Zynrelefa kako bi se provjerilo da je postignut željeni krvni tlak. Bolesnici koji su stariji, imaju volumnu depleciju ili imaju oštećenu funkciju bubrega, moraju se nadzirati radi moguće pojave znakova pogoršanja bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).

Diuretici

Bolesnike koji uzimaju diuretike potrebno je nadzirati nakon primjene Zynrelefa radi moguće pojave znakova pogoršanja bubrežne funkcije uz osiguranje djelotvornosti diuretika, uključujući antihipertenzivni učinak.

Litij

Zabilježeno je da NSAIL-ovi povišuju razinu litija u krvi (zbog smanjenog izlučivanja litija putem bubrega), koja može doseći toksične vrijednosti. Istodobna primjena litija i NSAIL-ova se ne preporučuje. Ako je primjena Zynrelefa s litijem neophodna, bolesnike se mora nadzirati na pojavu znakova toksičnosti litija nakon primjene Zynrelefa.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni Zynrelefa u trudnica.

Bupivakain

Podaci o primjeni bupivakaina u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su smanjeno preživljenje mladunaca i embriotoksične učinke (vidjeti dio 5.3).

Meloksikam

Inhibicija sinteze prostaglandina može imati neželjeni učinak na trudnoću i/ili embriofetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja upućuju na povećani rizik za pobačaj, srčane malformacije i gastroshizu, ako su inhibitori sinteze prostaglandina primjenjivani u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik za kardiovaskularne malformacije bio je povećan od manje od 1 % do najviše otprilike 1,5 %. Smatra se da se rizik povećava s povećanjem doze i duljine terapije. U životinja je primijećeno da primjena inhibitora sinteze prostaglandina rezultira povećanjem gubitka ploda prije i poslije implantacije te povećanjem embrio-fetalnog letaliteta. Nadalje, zabilježena je povećana incidencija različitih malformacija, uključujući i one kardiovaskularne, u životinja koje su primale inhibitore sinteze prostaglandina tijekom razdoblja organogeneze.

Od 20. tjedna trudnoće nadalje, meloksikam iz Zynrelefa može uzrokovati oligohidramnion koji je posljedica bubrežne disfunkcije u fetusa. To se može dogoditi ubrzo nakon liječenja i obično je reverzibilno. Osim toga, prijavljeni su slučajevi suženja duktusa arteriozusa nakon liječenja meloksikamom u drugom tromjesečju, od kojih se većina povukla nakon prestanka liječenja. Stoga se Zynrelef ne smije primjenjivati tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, osim ako to nije izričito neophodno. Ako se Zynrelef primjenjuje u žena koje nastoje zatrudnjeti ili žena tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, dozu treba održavati na što je moguće nižoj razini. Antenatalno praćenje radi otkrivanja moguće pojave oligohidramniona i suženja duktusa arteriozusa treba razmotriti nakon izlaganja Zynrelefu tijekom nekoliko dana od 20. tjedna trudnoće nadalje.

Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu fetus izložiti:

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (s prijevremenim suženjem/zatvaranjem duktusa arteriozusa i plućnom hipertenzijom)
- poremećaju funkcije bubrega (vidjeti prethodni dio teksta).

A u majke i novorođenčeta na kraju trudnoće mogu prouzročiti:

- moguće produljenje vremena krvarenja, odnosno antiagregacijski učinak koji može nastupiti i pri vrlo niskim dozama.
- inhibiciju kontrakcija uterusa koja za posljedicu ima odgođeni ili produljeni porođaj.

Slijedom toga, zbog sadržaja meloksikama, Zynrelef je kontraindiciran tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Bupivakain i meloksikam se u malim količinama izlučuju u majčino mlijeko. Na temelju kliničkog ispitivanja, ukupna procijenjena prosječna doza bupivakaina i meloksikama iz majčinog mlijeka iznosila bi približno 0,3 % odnosno 1,0 % majčine doze prilagođene težini.

Međutim, obzirom da učinci izloženosti lijeku Zynrelef na dojenje novorođenčad/dojenčad nisu poznati, potrebno je odlučiti da li započeti ili prekinuti dojenje uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja lijekom Zynrelef za ženu.

Plodnost

Ispitivanja radi procjene učinka Zynrelefa na plodnost muškaraca i žena nisu provedena.

Primjena meloksikama može smanjiti plodnost u žena koje nastoje zatrudnjeti. U žena koje imaju teškoća zatrudnjeti ili koje se podvrgavaju pretragama zbog neplodnosti, Zynrelef se smije primijeniti samo ako koristi nadilaze rizike.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bupivakain malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Zynrelef može imati vrlo blagi učinak na mentalne funkcije i koordinaciju, čak i u odsutnosti vidljive toksičnosti po središnji živčani sustav, te mogu privremeno utjecati na pokrete i budnost.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešća nuspojava bila je omaglica (15,1 %).

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave temelje se na iskustvima prikupljenima tijekom kliničkih ispitivanja i prikazane su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, u tablici 1 u nastavku. Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su navedene od onih najozbiljnijih prema onima manje ozbiljnima. Učestalost nuspojava izražena je prema sljedećim kategorijama: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$).

Tablica 1: Nuspojave prijavljene za Zynrelef

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	disgeuzija
Srčani poremećaji		bradikardija
Krvožilni poremećaji		hipotenzija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		nenormalni miris kože
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		celulitis usporeno cijeljenje* lokalna reakcija oteklina na mjestu primjene

		eritem na mjestu primjene periferni otok
--	--	---

* Otežano cijeljenje rane, uključujući dehiscijenciju, primijećeno je u bolesnika nakon operacije čukljeva (primjer kirurškog zahvata s malim, ograničenim prostorom za primjenu lijeka instilacijom).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Bupivakain

Slučajna intravaskularna injekcija bupivakaina može uzrokovati neposredne (unutar nekoliko sekundi do nekoliko minuta) sistemske toksične reakcije. U slučaju predoziranja, sistemska toksičnost nastupa kasnije (15-60 minuta nakon injekcije) zbog sporijeg porasta koncentracije lokalnog anestetika u krvi.

Akutna sistemska toksičnost

Sistemske toksične reakcije prvenstveno zahvaćaju središnji živčani i kardiovaskularni sustav.

Toksičnost za središnji živčani sustav

Toksičnost za središnji živčani sustav predstavlja stupnjeviti odgovor sa simptomima i znakovima koji se postepeno pogoršavaju. Prvi simptomi su obično osjećaj parestezije oko usta, utrućje jezika, ošamućenost, hiperakuzija, tinitus i smetnje vida. Dizatrija, mišićni trzaji i tremor su ozbiljniji znakovi i prethode generaliziranim konvulzijama. Ovi se znakovi ne smiju zamijeniti s neurotičnim ponašanjem. Može uslijediti gubitak svijesti s konvulzijama tipa *grand mal* koje mogu trajati od nekoliko sekundi do nekoliko minuta. Hipoksija i hiperkarbija nastupaju brzo nakon konvulzija zbog pojačane mišićne aktivnosti, zajedno s utjecajem na disanje i mogućim gubitkom prohodnosti dišnog puta. U teškim slučajevima može nastupiti apneja. Pojačava se acidoza, hiperkalijemija i hipoksija što povećava toksične učinke lokalnog anestetika.

Oporavak nastupa uslijed redistribucije lokalnog anestetika iz središnjeg živčanog sustava te njegova metabolizma i ekskrecije. Oporavak može biti brz, osim ako nisu injicirane velike količine bupivakaina.

Toksičnost za kardiovaskularni sustav

Toksični učinci na kardiovaskularni sustav mogu se vidjeti u težim slučajevima i obično im prethode znakovi toksičnosti u središnjem živčanom sustavu. U duboko sediranih bolesnika ili onih u općoj anesteziji prodromalni znakovi od strane središnjeg živčanog sustava mogu biti odsutni. Hipotenzija, bradikardija, aritmija, pa čak i srčani zastoj mogu nastupiti kao posljedica visokih sistemskih koncentracija lokalnog anestetika, ali u rijetkim slučajevima srčani zastoj nastupio je i bez prodromalnih učinaka na središnji živčani sustav.

Liječenje akutne toksičnosti

Ako se pojave znakovi akutne sistemske toksičnosti, primjenu Zynrelefa mora se odmah prekinuti.

Na prvi znak toksičnosti mora se primijeniti kisik.

Prvi korak u liječenju konvulzija, kao i hipoventilacije ili apneje, sastoji se u hitnoj provjeri i osiguranju prohodnosti dišnog puta i asistiranju ili kontroliranoj ventilaciji s primjenom kisika pomoću sustava koji omogućuje izravni pozitivni tlak u dišnim putevima preko maske. Odmah nakon poduzimanja ovih mjera ventilacije mora se provjeriti dostatnost cirkulacije, imajući u vidu da lijekovi koji se koriste za liječenje konvulzija ponekad imaju depresivni učinak na cirkulaciju kada se primjenjuju intravenski. U slučaju da konvulzije traju unatoč odgovarajućoj respiratornoj potpori, a

stanje cirkulacije to dopušta, mogu se intravenski primijeniti i pomalo povećavati doze barbiturata ultrakratkog djelovanja (poput tiopentala ili tiamilala) ili benzodiazepina (poput diazepama). Prije primjene anestetika liječnik mora biti upoznat s primjenom ovih antikonvulzivnih lijekova. Potporne mjere zbog depresije cirkulacije mogu zahtijevati primjenu intravenskih tekućina i, ako je potrebno, vazopresore kako to već zahtijeva kliničko stanje (poput efedrina radi podupiranja kontraktilne snage miokarda).

Ako se odmah ne liječe, konvulzije i depresija kardiovaskularnog sustava mogu imati za posljedicu hipoksiju, acidozu, bradikardiju, aritmije i srčani zastoj. Nastupi li srčani zastoj, mora se započeti sa standardnim mjerama kardiopulmonalne resuscitacije.

Ako je nakon početne primjene kisika pomoću maske otežano održavanje prohodnosti dišnog puta ili je neophodna produžene ventilacijska potpora (asistirana ili kontrolirana), može biti indicirana endotrahealna intubacija uz primjenu lijekova i tehnika s kojima je liječnik upoznat.

Meloksikam

Iskustva s predoziranjem meloksikamom su ograničena.

Simptomi nakon akutnog predoziranja NSAIL-ovima su obično ograničeni na letargiju, omamljenost, mučninu, povraćanje i bol u epigastriju, a koji se uglavnom povlače uz primjenu potpornih mjera. Može nastupiti gastrointestinalno krvarenje. Nakon predoziranja može nastupiti anafilaktoidna reakcija.

Nakon predoziranja Zynrelfom bolesnicima se mora pružiti simptomatska i potporna skrb.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Anestetici, lijekovi za lokalnu anesteziju (amidi), ATK oznaka: nije još dodijeljena

Mehanizam djelovanja

Zynrelf je fiksna kombinacija bupivakaina s meloksikamom, s produljenim oslobađanjem. Tijekom približno 72 sata nakon što se primijeni u kiruršku ranu, Zynrelf otpušta bupivakain i meloksikam, koji se potom apsorbiraju u okolno tkivo. Smatra se da meloksikam kontrolira upalu tkiva i time normalizira pH i pojačava učinak bupivakaina, što ima za posljedicu pojačanu analgeziju.

Bupivakain je lokalni anestetik amidnog tipa s anestetskim i analgetskim učincima. U visokim dozama izaziva kiruršku anesteziju, dok u nižim dozama izaziva senzornu blokadu (analgeziju) s manje izraženom motoričkom blokadom.

Meloksikam je nesteroidni protuupalni lijek (NSAIL) iz skupine oksikama, s protuupalnim, analgetskim i antipiretičkim svojstvima. Točan mehanizam njegovog djelovanja i dalje je nepoznat. Meloksikam inhibira biosintezu prostaglandina, poznatih medijatora upale.

Farmakodinamički učinci

Bupivakain

Bupivakain uzrokuje reverzibilnu blokadu širenja impulsa živčanim vlaknima tako da sprječava ulazak iona natrija kroz staničnu membranu živčanih vlakana. Natrijski kanali na živčanoj membrani smatraju se receptorima za molekule lokalnih anestetika.

Lokalni anestetici mogu imati sličan učinak i na drugim ekscitabilnim membranama, npr. mozga i miokarda. Ako prekomjerna količina djelatne tvari dospije u sistemsku cirkulaciju, mogu nastupiti simptomi i znakovi toksičnosti, od strane središnjeg živčanog i kardiovaskularnog sustava.

Sistemska toksičnost za središnji živčani sustav (vidjeti dio 4.9) obično prethodi učincima na kardiovaskularni sustav budući da toksičnost za središnji živčani sustav nastupa pri nižim koncentracijama u plazmi. Izravni učinci lokalnih anestetika na srce uključuju usporavanje srčane provodnje, negativni inotropni učinak i eventualno srčani zastoj.

Klinička djelotvornost i sigurnost

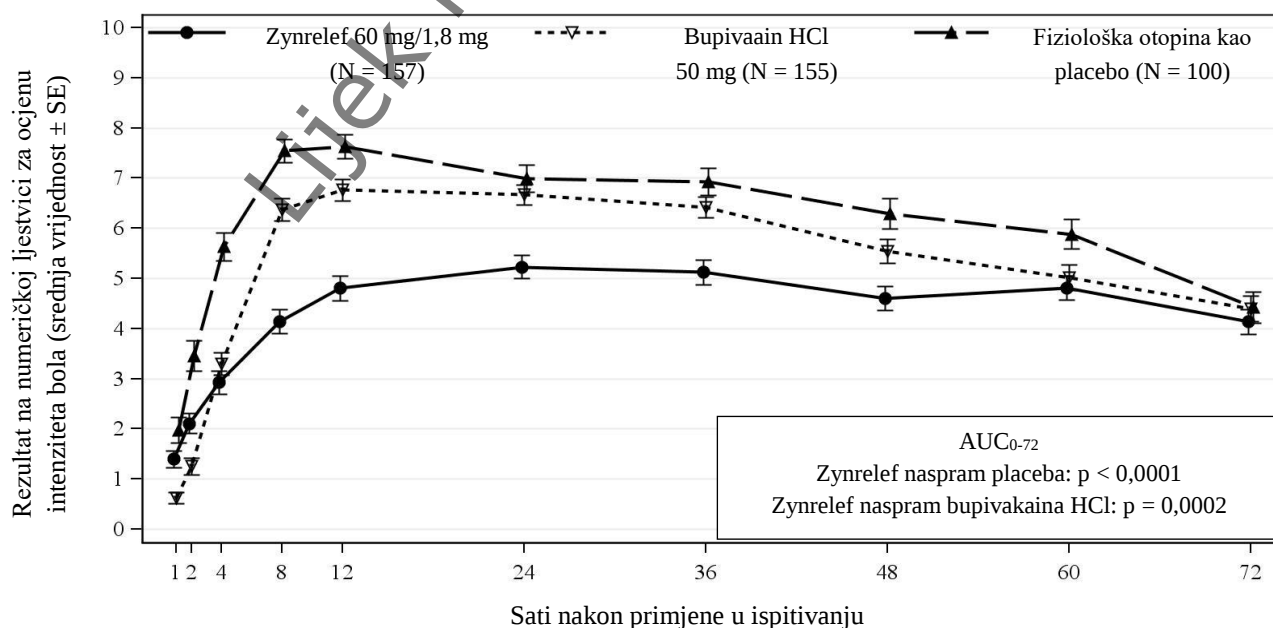
Djelotvornost Zynrelefa procjenjivana je u 2 multicentrična, dvostruko slijepa, aktivno i placebom kontrolirana klinička ispitivanja s paralelnim skupinama.

Ispitivanje 301 (operacija čukljeva)

Ukupno 412 bolesnika podvrgnutih unilateralnoj operaciji čuklja s osteotomijom i fiksacijom uz primjenu regionalne anestezije Mayo-blokom pomoću lidokaina randomizirano je u jednu od 3 terapijske skupine u omjeru 3:3:2, odnosno: Zynrelef 60 mg/1,8 mg, bupivakain hidroklorid 50 mg, ili fiziološka otopina kao placebo. Srednja dob bolesnika bila je 47 godina (u rasponu od 18 do 77 godina), a bolesnici su većinom bile žene (86 %). Zynrelef je primjenjivan izravno u kiruršku ranu na kraju kirurškog postupka nakon zadnjeg ispiranja i aspiracije, a prije zatvaranja rane. Bupivakain hidroklorid i fiziološka otopina kao placebo primjenjivani su injekcijom odnosno instilacijom. Intenzitet bola bolesnici su ocjenjivali pomoću numeričke ljestvice (engl. *numeric rating scale*, NRS) od 0 do 10 tijekom 72 sata nakon primjene doze. Poslijeoperacijski nije propisivan režim redovite primjene analgetika; bolesnicima je, međutim, bilo dopušteno dati lijek spasa (engl. *rescue medicinal product*) za ublažavanje bola po potrebi (10 mg oksikodona peroralno svaka 4 sata, 10 mg morfina i.v. svaka 2 sata i/ili 1000 mg paracetamola peroralno svakih 6 sati).

Rezultati za primarnu mjeru ishoda kao i za sve 4 ključne sekundarne mjerne ishoda bili su pozitivni. Zynrelef je značajno smanjio srednju vrijednost AUC-a za intenziteta bola uz aktivnost, prema rezultatu na numeričkoj ljestvici (NRS-A), tijekom 72 sata nakon operacije naspram fiziološke otopine kao placeba (primarna mjerna ishoda) i bupivakaina HCl (slika 1). Zynrelef je također značajno smanjio potrošnju opioida i značajno povećao udio ispitanika koji nisu zahtijevali poslijeoperacijsku primjenu opioidnog lijeka spasa (bili su „*opioid-free*“) (tablica 2).

Slika 1: Srednja vrijednost intenziteta bola tijekom 72 sata u ispitivanju 301 (operacija čukljeva)



Tablica 2: Primjena opioida tijekom 72 sata u ispitivanju 301 (operacija čukljeva)

		Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 157)	Bupivakain hidroklorid 50 mg (N = 155)	Fiziološka otopina kao placebo (N = 100)
Ukupna potrošnja opioida^a 0-72 sata	Medijan	13	18	25
	p-vrijednost naspram fiziološke otopine kao placeba	< 0,0001		
	p-vrijednost naspram bupivakain hidroklorida	0,0022		
Bez opioida 0-72 sata	n (%)	45 (29 %)	17 (11 %)	2 (2 %)
	p-vrijednost naspram fiziološke otopine kao placeba	< 0,0001		
	p-vrijednost naspram bupivakain hidroklorida	0,0001		

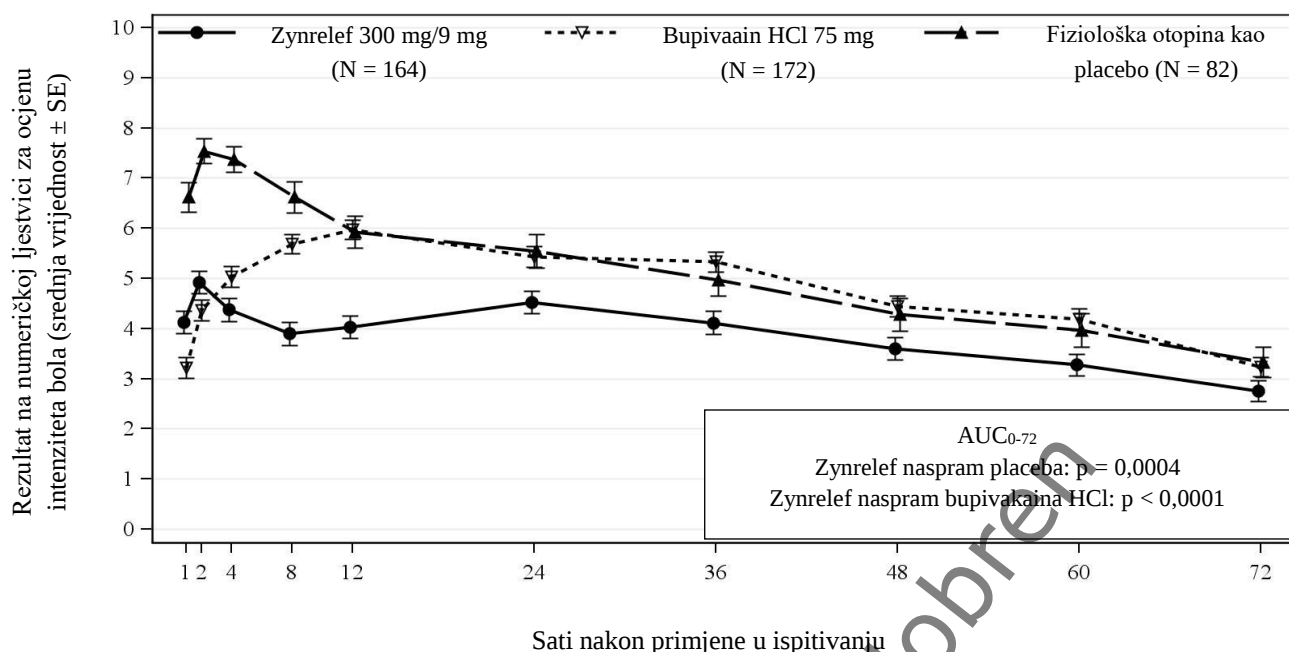
^a U ekvivalentima miligrama intravenskog morfina (i.v. MME).

Ispitivanje 302 (ingvinalna herniorafija)

Ukupno je 418 bolesnika koji su pod općom anestezijom podvrgnutih otvorenoj ingvinalnoj herniorafiji s ugradnjom mrežice randomizirano je u jednu od sljedeće 3 terapijske skupine u omjeru 2:2:1, odnosno: Zynrelef 300 mg/9 mg, bupivakain hidroklorid 75 mg ili fiziološka otopina kao placebo. Srednja dob bolesnika bila je 49 godina (u rasponu od 18 do 83 godine), a bolesnici su većinom bili muškarci (94 %). Zynrelef je primjenjivan izravno u kiruršku ranu na kraju kirurškog postupka nakon ispiranja i aspiracije svakog fascijalnog sloja, a prije zatvaranja. Bupivakain hidroklorid i fiziološka otopina kao placebo primjenjivani su injekcijom odnosno instilacijom. Intenzitet bola bolesnici su ocjenjivali pomoću numeričke ljestvice od 0 do 10 tijekom 72 sata nakon primjene doze. Poslijeoperacijski nije propisivan režim redovite primjene analgetika; bolesnicima je, međutim, bilo dopušteno dati lijek spasa po potrebi (10 mg oksikodona peroralno svaka 4 sata, 10 mg morfina i.v. svaka 2 sata i/ili 1000 mg paracetamola peroralno svakih 6 sati).

Rezultati za primarnu mjeru ishoda kao i za sve 4 ključne sekundarne mjere ishoda bili su pozitivni. Zynrelef je značajno smanjio srednju vrijednost AUC-a za intenziteta bola uz aktivnost, prema rezultatu na numeričkoj ljestvici, tijekom 72 sata nakon operacije naspram fiziološke otopine kao placeba (primarna mjera ishoda) i bupivakaina HCl (slika 2). Zynrelef je također značajno smanjio potrošnju opioida i značajno povećao udio ispitanika koji su bili „*opioid-free*“ (tablica 3).

Slika 2: Srednja vrijednost intenziteta bola (rezultat na numeričkoj ljestvici) tijekom 72 sata u ispitivanju 302 (herniorafija)



Tablica 3: Primjena opioda tijekom 72 sata u ispitivanju 302 (herniorafija)

		Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 164)	Bupivakain hidroklorid 75 mg (N = 172)	Fiziološka otopina kao placebo (N = 82)
Ukupna potrošnja opioda^a 0-72 sata	Medijan	0	7	11
	p-vrijednost naspram fiziološke otopine kao placeba	0,0001		
	p-vrijednost naspram bupivakain hidroklorida	0,0240		
Bez opioda 0-72 sata	n (%)	84 (51 %)	69 (40 %)	18 (22 %)
	p-vrijednost naspram fiziološke otopine kao placeba	< 0,0001		
	p-vrijednost naspram bupivakain hidroklorida	0,0486		

^a U ekvivalentima miligrama intravenskog morfina (i.v. MME).

Kirurški zahvati kod kojih nije procjenjivana primjena Zynrelefa

Djelotvornost i sigurnost primjene nije utvrđena kod većih kirurških zahvata, uključujući abdominalne, vaskularne i torakalne kirurške zahvate (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Zynrelef u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje akutnog poslijeoperacijskog bola (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Lokalna primjena Zynrelefa u kiruršku ranu rezultira mjerljivim sistemskim razinama bupivakaina u plazmi tijekom 72 sata i meloksikama tijekom 120 sati. Sistemske razine bupivakaina u plazmi nakon primjene Zynrelefa koreliraju s njegovom djelotvornošću.

Apsorpcija

Zynrelef je formulacija bupivakaina i meloksikama s produljenim oslobađanjem kod kojeg se koristi sustav za isporuku lijeka na temelju polimera. Nakon jednokratne primjene Zynrelefa, bupivakain i meloksikam otpuštaju se istovremeno iz polimera, tijekom otprilike 3 dana.

Farmakokinetički parametri bupivakaina i meloksikama iz Zynrelefa procjenjivani su nakon različitih kirurških zahvata.

Deskriptivna statistika farmakokinetičkih parametara odgovarajućih doza Zynrelefa u pojedinom ispitivanju prikazana je u tablici 4.

Tablica 4: Sažetak farmakokinetičkih parametara za bupivakain i meloksikam nakon primjene jednokratne doze Zynrelefa

Djelatna tvar	Parametar	Operacija čuklja: Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 17)	Herniorafija: Zynrelef 300 mg/9 mg (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)	14 900 (8470)
	AUC _(inf) (h×ng/ml)	1680 (1190)	15 300 (8780)
Meloksikam	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)	18 600 (7860)
	AUC _(inf) (h×ng/ml)	1660 (1050)	15 500 (NI ^a)

AUC = površina ispod krivulje (engl. *area under the curve*); NI = nije izračunato.

Napomena: aritmetička sredina (standardna devijacija) osim t_{max} koji je prikazan kao medijan (raspon). Doze Zynrelefa prikazane su kao doza bupivakaina (mg) / doza meloksikama (mg).

^a Terminalna faza eliminacije nije uvažena u dovoljnog broja bolesnika; SD nije izračunan.

Distribucija

Nakon što bupivakain i meloksikam budu otpušteni iz Zynrelefa i sistemski apsorbirani, očekuje se da distribucija bupivakaina i meloksikama bude jednaka kao i za sve formulacije otopine bupivakain hidroklorida i peroralne formulacije meloksikama.

Bupivakain

Nakon i.v. primjene, plazmatski klirens bupivakaina iznosi 0,58 l/min, volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže 73 l, a stopa klirensa putem jetre je srednja i iznosi 0,38. Pretežito se veže na alfa-1-kiseli glikoprotein, s vezanjem u plazmi od 96 %.

Meloksikam

Meloksikam se vrlo snažno veže na proteine plazme, najviše albumine (99 %). Meloksikam prodire u sinovijalnu tekućinu postižući otprilike polovicu koncentracije one u plazmi. Volumen distribucije je nizak, u prosjeku 11 l. Razlika između bolesnika kreće se od 30 do 40 %.

Biotransformacija

Bupivakain

Bupivakain se opsežno metabolizira u jetri, prvenstveno aromatskom hidroksilacijom na 4-hidroksi-bupivakain i N-dealkilacijom na pipekoloksilidid (PPX), oboje putem citokrom P450 (CYP) 3A4.

Koncentracije PPX i 4-hidroksi-bupivakaina u plazmi nakon primjene bupivakaina su niske u usporedbi s ishodišnim lijekom. Farmakološka aktivnost metabolita manja je od one bupivakaina.

Meloksikam

Meloksikam se opsežno biotransformira u jetri. Utvrđena su četiri različita metabolita meloksikama u urinu, a svaki je farmakodinamički neaktivan. Glavni metabolit, 5'-karboksimeleloksikam (60 % doze), nastaje oksidacijom intermedijarnog metabolita 5'-hidroksimetilmeleloksikama, koji se također izlučuje u manjoj mjeri (9 % doze). Ispitivanja *in vitro* upućuju na to da CYP2C9 ima važnu ulogu u ovom metaboličkom putu, uz manji doprinos izoenzima CYP3A4. Aktivnost peroksidaze u bolesnika vjerojatno je odgovorna za druga dva metabolita, na koja otpada 16 % odnosno 4 % primijenjene doze.

Eliminacija

Nakon što bupivakain i meloksikam budu otpušteni iz Zynrelefa i sistemski apsorbirani, očekuje se da izlučivanje bupivakaina i meloksikama bude jednako kao i za sve formulacije otopine bupivakain hidroklorida i peroralne formulacije meloksikama.

Bupivakain

Oko 1 % bupivakaina izlučuje se urinom nepromijenjeno tijekom 24 sata, a otprilike 5 % u obliku PPX-a. Srednja vrijednost prividnog terminalnog poluvijeka ($t_{1/2}$) za bupivakain iz Zynrelefa iznosi otprilike 14 do 15 sati.

Meloksikam

Meloksikam se izlučuje pretežno u obliku metabolita i to se odvija u jednakom opsegu putem urina i fecesa. Manje od 5 % dnevne doze izlučuje se nepromijenjeno fecesom, dok se ishodišni oblik lijeka izlučuje urinom samo u tragovima. Srednja vrijednost prividnog terminalnog poluvijeka ($t_{1/2}$) za meloksikam iz Zynrelefa iznosi otprilike 22 do 25 sati. Količina ukupnog plazmatskog klirensa u prosjeku iznosi 8 ml/min.

Posebne populacije bolesnika

Nakon što bupivakain i meloksikam budu otpušteni iz Zynrelefa i sistemski apsorbirani, očekuje se da učinci oštećene funkcije bubrega i jetre budu jednaki onima za druge pripravke bupivakaina i meloksikama.

Oštećena funkcija jetre/bubrega

Za klirens bupivakaina gotovo u cijelosti je odgovoran metabolizam u jetri i osjetljiviji je na promjene u funkciji samih jetrenih enzima nego na promjene u perfuziji jetre.

Niti oštećena funkcija jetre niti blago ili umjereno oštećenje funkcije bubrega nemaju značajan učinak na farmakokinetiku meloksikama. Kod teškog zatajivanja bubrega, porast volumena distribucije može imati za posljedicu više koncentracije slobodnog meloksikama (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Starije osobe

Nakon peroralnog doziranja meloksikama, srednja vrijednost plazmatskog klirensa u stanju dinamičke ravnoteže u starijih ispitanika bila je nešto niža nego ona zabilježena u mlađih ispitanika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci za Zynrelef, bupivakain ili meloksikam ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja opće toksičnosti i reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Ni *in vitro* ni *in vivo* nisu pronađeni dokazi za mutagene učinke meloksikama. Nije utvrđen kancerogeni rizik meloksikama u štakora i miševa u dozama višim od onih u kliničkoj primjeni. Dugotrajna ispitivanja Zynrelefa i bupivakaina na životinjama radi utvrđivanja mutagenog i kancerogenog potencijala nisu provedena.

Bupivakain prelazi placentarnu barijeru. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti utvrđeno je smanjeno preživljenje mladunaca štakora i embrionalni letalitet u kunića pri dozama bupivakaina koje su bile 1,9 ili 2,1 puta veće od maksimalne preporučene dnevne doze Zynrelefa u ljudi (na temelju tjelesne površine uzimajući maksimalnu dnevnu izloženost u osobe od 60 kg). Ispitivanje bupivakaina na rezus majmunima upućuje na promijenjeno postnatalno ponašanje nakon izloženosti bupivakainu pri rođenju.

Reproduktivna ispitivanja s peroralno primjenjivanim meloksikamom na štakorima pokazala su smanjenu ovulaciju i inhibiciju implantacije te embriotoksične učinke (pojačanu resorpciju) pri maternotoksičnim razinama doze od 1 mg/kg ili više. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na štakorima i kunićima nisu otkrila teratogene učinke pri peroralnim dozama do najviše 4 mg/kg u štakora i 80 mg/kg u kunića. Ove razine doze bez vidljivih učinaka premašivale su maksimalnu dnevnu izloženost meloksikamu iz Zynrelefa za 7,4 odnosno 295 puta (na temelju tjelesne površine uzimajući maksimalnu dnevnu izloženost u osobe od 60 kg). Opisani su fetotoksični učinci na kraju gestacije koji su zajednički svim inhibitorima sinteze prostaglandina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

DETOSU/trietilenglikol/trietilenglikolpoliglikolid kopolimer
triacetin
dimetilsulfoksid
maleatna kiselina

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek ne smije miješati s vodom, otopinom natrijeva klorida ili drugim lijekovima, jer će postati vrlo viskozan i teško će se primjenjivati.

Zynrelief ne smije doći u kontakt s otopinom povidona jodiranog.

6.3 Rok valjanosti

60 mg/1,8 mg bupivakaina/meloksikama: 2 godine
200 mg/6 mg bupivakaina/meloksikama: 3 godine
400 mg/12 mg bupivakaina/meloksikama: 3 godine
Rok valjanosti nakon prvog otvaranja: odmah upotrijebiti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.
Lijek se mora pripremiti neposredno prije primjene

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

60 mg bupivakaina/1,8 mg meloksikama

Jedna staklena bočica (staklo tip I) od 10 ml, 1 adapter za bočicu sa šiljkom i zračnicom, 1 štrcaljka od 3 ml s Luer-lock spojem i 1 aplikator s Luer-lock spojem.

200 mg bupivakaina/6 mg meloksikama

Jedna staklena bočica (staklo tip I) od 10 ml, 1 adapter za bočicu sa šiljkom i zračnicom, 1 štrcaljka od 12 ml s Luer-lock spojem i 1 aplikator s Luer-lock spojem.

400 mg bupivakaina/12 mg meloksikama

Jedna staklena bočica (staklo tip I) od 20 ml, 1 adapter za bočicu sa šiljkom i zračnicom, 2 štrcaljke od 12 ml s Luer-lock spojem i 2 aplikatora s Luer-lock spojem.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Primijeniti se smije samo bistra otopina bez čestica.

Otopina je namijenjena za jednokratnu primjenu. Sva neiskorištena otopina mora se baciti.

Vanjska strana bočice Zynrelef nije sterilna. Potrebno je strogo se pridržavati aseptične tehnike sve vrijeme rukovanja lijekom kako bi ga se zaštitilo od kontaminacije mikroorganizmima. Za pripremu u operacijskoj dvorani preporučuje se da lijek zajedno pripreme 2 osobe.

Zynrelef je viskozna otopina koja se mora pripremiti i primijeniti isključivo s priborom priloženim u Zynrelef kompletu.

Pogledajte upute za uporabu namijenjene zdravstvenim radnicima koje se nalaze u uputi o lijeku.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. rujna 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHITJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će pri PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml otopina za ranu s produljenim oslobađanjem
bupivakain/meloksikam

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine sadrži 29,25 mg bupivakaina i 0,88 mg meloksikama.

Jedna bočica isporučuje dozu od 60 mg/1,8 mg bupivakaina/meloksikama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: DETOSU/trietilenglikol/trietilenglikolpoliglikolid kopolimer, triacetin, dimetilsulfoksid, maleatnu kiselinu.

Za više podataka pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za ranu s produljenim oslobađanjem

1 x bočica od 10 ml, 1 adapter za bočicu sa šiljkom i zračnicom, 1 štrcaljka s Luer-lock spojem i
1 aplikator s Luer-lock spojem.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Intralezijski.

Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.
Pripremiti neposredno prije primjene.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1478/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA BOČICE****1. NAZIV LIJEKA**

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml otopina za ranu s produljenim oslobađanjem
bupivakain/meloksikam

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine sadrži 29,25 mg bupivakaina i 0,88 mg meloksikama.

Jedna bočica isporučuje dozu od 60 mg/1,8 mg bupivakaina/meloksikama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za ranu s produljenim oslobađanjem
1 x bočica od 10 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intralezijski.
Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Pripremiti neposredno prije primjene.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Heron Therapeutics, B.V.

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1478/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Braillovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml otopina za ranu s produljenim oslobađanjem
bupivakain/meloksikam
Intralezijski

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

60 mg/1,8 mg/dozi

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml otopina za ranu s produljenim oslobađanjem
bupivakain/meloksikam

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine sadrži 29,25 mg bupivakaina i 0,88 mg meloksikama.

Jedna bočica isporučuje dozu od 200 mg/6 mg bupivakaina/meloksikama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: DETOSU/trietilenglikol/trietilenglikolpoliglikolid kopolimer, triacetin, dimetilsulfoksid, maleatnu kiselinu.

Za više podataka pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za ranu s produljenim oslobađanjem

1 x bočica od 10 ml, 1 adapter za bočicu sa šiljkom i zračnicom, 1 štrcaljka s Luer-lock spojem i
1 aplikator s Luer-lock spojem.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Intralezijski.

Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.
Pripremiti neposredno prije primjene.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1478/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA BOČICE****1. NAZIV LIJEKA**

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml otopina za ranu s produljenim oslobađanjem
bupivakain/meloksikam

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine sadrži 29,25 mg of bupivakaine i 0,88 mg of meloksikama.

Jedna bočica isporučuje 200 mg/6 mg bupivakaina/meloksikama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za ranu s produljenim oslobađanjem
1 x bočica od 10 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intralezijski.
Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Pripremiti neposredno prije primjene.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Heron Therapeutics, B.V.

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1478/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Braillovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml otopina za ranu s produljenim oslobađanjem
bupivakain/meloksikam
Intralezijski

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

200 mg/6 mg/dozi

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml otopina za ranu s produljenim oslobađanjem
bupivakain/meloksikam

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine sadrži 29,25 mg bupivakaina i 0,88 mg meloksikama.

Jedna bočica isporučuje dozu od 400 mg/12 mg bupivakaina/meloksikama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: DETOSU/trietilenglikol/trietilenglikolpoliglikolid kopolimer, triacetin, dimetilsulfoksid, maleatnu kiselinu.

Za više podataka pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za ranu s produljenim oslobađanjem

1 x bočica od 20 ml, 1 adapter za bočicu sa šiljkom i zračnicom, 2 štrcaljke s Luer-lock spojem i
2 aplikatora s Luer-lock spojem.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Intralezijski.

Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.
Pripremiti neposredno prije primjene.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1478/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA BOČICE****1. NAZIV LIJEKA**

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml otopina za ranu s produljenim oslobađanjem
bupivakain/meloksikam

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml otopine sadrži 29,25 mg bupivakaina i 0,88 mg meloksikama.

Jedna bočica isporučuje dozu od 400 mg/12 mg bupivakaina/meloksikama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za ranu s produljenim oslobađanjem
1 x bočica od 20 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intralezijski.
Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Pripremiti neposredno prije primjene.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Heron Therapeutics, B.V.

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1478/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Braillovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml otopina za ranu s produljenim oslobađanjem
bupivakain/meloksikam
Intralezijski

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

400 mg/12 mg/dozi

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml otopina za ranu s produljenim oslobađanjem

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml otopina za ranu s produljenim oslobađanjem

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml otopina za ranu s produljenim oslobađanjem

bupivakain/meloksikam

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Zynrelef i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Zynrelef
3. Kako se Zynrelef primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zynrelef
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Zynrelef i za što se koristi

Zynrelef sadrži lijekove bupivakain i meloksikam.

- Bupivakain pripada skupini lijekova koji se nazivaju lokalni anestetici.
- Meloksikam pripada skupini lijekova koji se nazivaju nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL).

Zynrelef primjenjuje liječnik tijekom kirurškog zahvata.

Zynrelef se koristi za smanjenje bola kod malih do srednje velikih kirurških rana nakon kirurškog zahvata.

2. Što morate znati prije nego primite Zynrelef

Ne smijete primiti Zynrelef:

- ako ste u posljednjem tromjesečju trudnoće (30 tjedana nadalje). Pogledajte dio o trudnoći;
- ako ste **alergični na bupivakain i/ili meloksikam** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6);
- ako ste **alergični** na druge lokalne anestetike iz iste skupine kojoj pripada i bupivakain (poput **lidokaina, mepivakaina, prilokaina, levobupivakaina i ropivakaina**);
- ako se ikada **nakon uzimanja acetilsalicilatne kiseline, tvari koja je prisutna u mnogim lijekovima koji se primjenjuju za ublažavanje bola i snižavanje povišene temperature, kao i za sprječavanje zgrušavanja krvi, ili drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova kod Vas pojavilo:**
 - piskanje u plućima, stezanje u prsnoj koži, nedostatak zraka (astma)
 - začepljenje nosa zbog oteknuća sluznice nosa (nosni polipi)
 - osip po koži/koprivnjača (urtikarija) ili ozbiljne kožne reakcije
 - iznenadno oticanje kože ili sluznica poput oteklina oko očiju, oteklina lica, usana, usta ili grla, što može otežati disanje (angioneurotski edem)
- tijekom **ugradnje srčane prenosnice** (operacije aortokoronarnog premoštenja);

- ako imate **teško zatajivanje srca**;
- ako imate **teških problema s jetrom**;
- ako imate **teško zatajivanje bubrega i niste na dijalizi**.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od gore navedenoga na Vas, obratite se svom liječniku prije nego primite Zynrelef.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite Zynrelef:

- ako imate problema sa srcem, preboljeli ste moždani udar ili smatrate da kod Vas postoji rizik od takvih stanja, jer lijekovi poput meloksikama koji se nalazi u Zynrelefu mogu biti udruženi s malo povišenim rizikom od srčanog udara („infarkt miokarda“) ili moždanog udara
- ako ste ikada krvarili iz želuca ili probavnog sustava, imali vrijed na želuca ili upalu želučane sluznice (gastritis) jer lijekovi poput meloksikama koji se nalazi u Zynrelefu mogu pogoršati ta stanja
- ako su se kod Vas pojavili znakovi kožnih reakcija, osobito unutra prvih tjedana nakon kirurškog zahvata. Vaš će liječnik pažljivo pratiti te kožne reakcije i više nikada ne smijete ponovno primiti Zynrelef.
- ako imate oštećenu funkciju bubrega ili bubrežnu bolest
- ako imate oštećenu funkciju jetre ili jetrenu bolest
- ako imate visoku razinu kalija u krvi (hiperkalijemiju)
- ako ćete biti podvrgnuti operaciji čukljeva jer je kod ove vrste kirurškog zahvata primijećeno otežano cijeljenje rana. Vaš liječnik mora paziti da ne primijeni preveliki volumen Zynrelefa.

Zabilježena je hondroliza (razgradnja hrskavice) u bolesnika koji su poslijeoperacijski primali kontinuiranu intraartikularnu (primjena u zglobovima) infuziju lokalnog anestetika (jednog od sastojaka ovog lijeka). Vaš liječnik mora biti svjestan da Zynrelef nije namijenjen za primjenu u zglobovima.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od gore navedenoga na Vas, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primite Zynrelef.

Djeca i adolescenti

Zynrelef se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Zynrelef

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove zato što Zynrelef može utjecati na način djelovanja nekih drugih lijekova.

Posebno **obavijestite svog liječnika** ili ljekarnika ako uzimate/ste uzeli ili koristite bilo koji od sljedećih lijekova:

- lijekove za liječenje nepravilnih otkucaja srca (aritmije), poput lidokaina ili meksiletina.

Vaš liječnik mora biti upoznat s uzimanjem tih lijekova kako bi mogao odrediti točnu dozu Zynrelefa za Vas.

Obavijestite svog liječnika i ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- lijekove za liječenje srca ili bubrežnih bolesti (poput ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina ili beta-blokatora)
- bilo koji diuretik („lijekeve za izmokravanje“). Liječnik će Vam možda morati nadzirati funkciju bubrega ako uzimate diuretike
- litij – koristi se za liječenje poremećaja raspoloženja.

Ako imate dvojbi o bilo kojem od navedenih lijekova, obratite se svome liječniku.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Odmah **obavijestite svog liječnika** ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete. Meloksikam, jedan od lijekova koje Zynrelef sadrži, može biti uzrok otežanog začeća. Ako imate poteškoća sa začećem ili se podvrgavate pregledima zbog plodnosti, liječnik će odlučiti hoće li primiti Zynrelef.

Zynrelef se ne smije primjenjivati ako se nalazite u posljednja 3 mjeseca trudnoće jer bi mogao naškoditi Vašem nerođenom djetetu ili izazvati probleme pri porodu. Lijek može uzrokovati probleme s bubrežima i srcem u Vašeg nerođenog djeteta. Također može utjecati na Vašu i djetetovu sklonost krvarenju i uzrokovati kasniji ili dulji porod od očekivanog. Zynrelef se ne smije primjenjivati ni tijekom prvih 6 mjeseci trudnoće, osim ako to nije prijeko potrebno i ako Vam to ne savjetuje liječnik. Ako Vam je potrebno liječenje tijekom tog razdoblja ili dok pokušavate zatrudnjati, morate uzimati najnižu dozu. Ako se primjenjuje nakon 20-og tjedna trudnoće, Zynrelef može uzrokovati probleme s bubrežima u Vašeg nerođenog djeteta, što može dovesti do niske razine plodne vode koja okružuje dijete (oligohidramnion) ili suženja krvne žile (duktus arteriozus) u srcu djeteta. Ako trebate liječenje, liječnik Vam može preporučiti dodatno praćenje. Zynrelef se ne preporučuje tijekom razdoblja dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Zynrelef ima vrlo blage učinke na mentalne funkcije i koordinaciju i stoga može privremeno oslabiti Vašu sposobnost kretanja i Vašu budnost. Ako ste primili Zynrelef ne smijete upravljati vozilima i raditi s alatima i strojevima sve dok njegovi učinci ne prođu.

3. Kako se Zynrelef primjenjuje

Zynrelef primjenjuje liječnik tijekom kirurškog zahvata.

Liječnik će odrediti točnu dozu za Vas, ovisno o vrsti predviđenog kirurškog zahvata.

Liječnik može odlučiti smanjiti dozu ako ste stariji.

Liječnik će se pobrinuti da u svakom trenutku primite odgovarajuću količinu lijekova protiv bola.

Ako primite više Zynrelefa nego što ste trebali

Ozbiljne nuspojave kao posljedica prevelike doze Zynrelefa iziskuju posebne mjere liječenja i liječnik koji Vas liječi zna kako postupiti u tim slučajevima.

Potražite što prije liječničku pomoć ako iskusite neki od sljedećih ranih znakova koji upućuju na to da ste primili previše Zynrelefa :

- osjećaj omaglice ili ošamućenosti
- utrnulost usana ili oko ustiju
- utrnulost jezika
- problemi sa sluhom
- problemi s vidom.

Ozbiljnije nuspojave kao posljedica prevelike doze Zynrelefa uključuju probleme s govorom, trzanje mišića, nevoljno drhtanje (tremor), drhtanje, napadaje i gubitak svijesti. Ako se dogodi nešto od navedenog, **odmah potražite liječničku pomoć.**

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Važne nuspojave na koje je potrebno obratiti pažnju:

Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika koji su primili Zynrelef bile su:

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):

- omaglica

Često (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba):

- nenormalno usporeni srčani otkucaji
- niski krvni tlak
- neugodan tjelesni miris
- infekcija kože (celulitis)
- nenormalno cijeljenje, uključujući otvaranje kirurške rane nakon operacije čukljeva
- oticanje, crvenilo, toplina ili infekcija kirurške rane
- oticanje potkoljenica i šaka
- promijenjen osjet okusa

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Zynrelef

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Zynrelef obično čuvaju liječnik ili bolnica i oni su odgovorni za kvalitetu lijeka nakon otvaranja, ako se odmah ne upotrijebi. Prije primijene lijek se mora vizualno pregledati. Otopina se smije primijeniti samo ako je bistra, bez vidljivih čestica i spremnik nije oštećen. Liječnik će zbrinuti lijek na odgovarajući način.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Zynrelef sadrži

- Djelatne tvari su bupivakain i meloksikam. Jedan ml otopine sadrži 29,25 mg bupivakaina i 0,88 mg meloksikama.
- Zynrelef otopina s produljenim oslobađanjem isporučuje se u sljedećim dozama:
 - 60 mg/1,8 mg bupivakaina/meloksikama.
 - 200 mg/6 mg bupivakaina/meloksikama.
 - 400 mg/12 mg bupivakaina/meloksikama.
- Drugi sastojci su DETOSU/trietilenglikol/trietilenglikolpoliglikolid kopolimer, triacetin, dimetilsulfoksid, maleatna kiselina.

Kako Zynrelef izgleda i sadržaj pakiranja

Zynrelef je otopina za ranu s produljenim oslobađanjem za intralezijsku primjenu (primjena u kiruršku ranu). To je bistra, blijedožuta do žuta tekućina.

Jedno pakiranje Zynrelefa sadrži 1 x 10 ml ili 1 x 20 ml staklenu bočicu za jednokratnu primjenu u vlastitoj kartonskoj kutiji i sterilne pojedinačno pakirane komponente kompleta za pripremu i primjenu:

- 60 mg bupivakaina i 1,8 mg meloksikama: jedna jednodozna bočica od 10 ml, 1 adapter za bočicu sa šiljkom i zračnicom, 1 štrcaljka od 3 ml s Luer-lock spojem i 1 aplikator s Luer-lock spojem.
- 200 mg bupivakaina i 6 mg meloksikama: jedna jednodozna bočica od 10 ml, 1 adapter za bočicu sa šiljkom i zračnicom, 1 štrcaljka od 12 ml s Luer-lock spojem i 1 aplikator s Luer-lock spojem.
- 400 mg bupivakaina i 12 mg meloksikama: jedna jednodozna bočica od 20 ml, 1 adapter za bočicu sa šiljkom i zračnicom, 2 štrcaljke od 12 ml s Luer-lock spojem i 2 aplikatora s Luer-lock spojem.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

UPUTE ZA PRIMJENU ZYNRELEFA

1. Zynrelef je namijenjen za primjenu samo kao jednokratna doza.
2. Zynrelef se isporučuje kao komplet koji se sastoji od staklene jednodozne bočice i sljedećih sterilnih komponenti: štrcaljke(i) s Luer-lock spojem, adaptera za bočicu sa šiljkom i zračnicom i aplikatora s Luer-lock spojem.
3. Zynrelef je viskozna otopina koja se smije pripremiti i primijeniti samo pomoću pribora isporučenog u Zynrelef kompletu.
4. Sadržaj Zynrelef bočice je sterilan. Vanjska strana bočice nije sterilna. Potrebno je strogo se pridržavati aseptične tehnike sve vrijeme rukovanja lijekom kako bi ga se zaštitilo od kontaminacije mikroorganizmima.

Priprema

Dostupna su sljedeća 3 kompleta Zynrelefa:

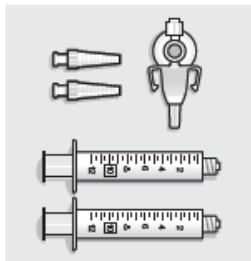
Izgled proizvoda	Veličina štrcaljke	Broj štrcaljki	Volumen koji se mora navući u jednu štrcaljku^a	Primijenjeni volumen
60 mg/1,8 mg bupivakain/meloksikam otopina u bočici od 10 ml	3 ml	1	2,3 ml	2,0 ml
200 mg/6 mg bupivakain/meloksikam otopina u bočici od 10 ml	12 ml	1	7 ml	6,7 ml
400 mg/12 mg bupivakain/meloksikam otopina u bočici od 20 ml	12 ml	2	7 ml (ukupno 14 ml)	13,5 ml

^a Navučeni volumen uključuje volumen koji otpada na Luer-lock spoj aplikatora.

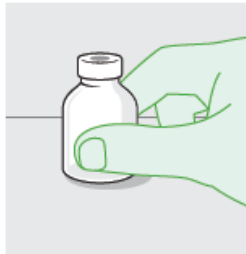
Upute za pripremu i primjenu

Za pripremu lijeka u operacijskoj dvorani preporučuje se sudjelovanje 2 osobe: jedna **sterilna** (prikazano plavo) i jedna **nesterilna** (prikazano zeleno)

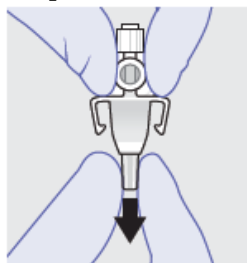
1. Pripremite komponente



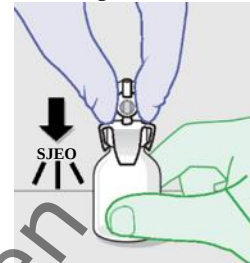
2. Pripremite bočicu



3. Uklonite zaštitni pokrov



4. Utaknite šiljak adaptera bočice



STERILNI

Otvorite sve komponente na sterilnom polju.

Napomena: Pripremite sve štrcaljke isporučene u kompletu.

Nemojte zamjenjivati niti jednu od komponenti.

NESTERILNI

- A) Uklonite poklopac s bočice i postavite je na čvrstu nesterilnu površinu.
- B) Obrišite čep alkoholnim tupferom.
- C) Držite bočicu nepomično kako bi sterilna osoba mogla utaknuti šiljak adaptera bočice.

Nemojte vaditi čep iz bočice ili pokušavati izliti sadržaj bočice.

STERILNI

- A) Uklonite plavi zaštitni pokrov sa šiljka adaptera bočice.
- B) Uklonite Luer kapicu.

STERILNI

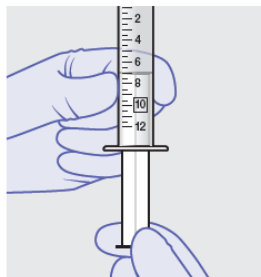
Ubodite šiljak adaptera bočice kroz čep sve dok ne sjedne na svoje mjesto. Adapter bočice sa šiljkom i zračnicom držite za vrat kako biste sačuvali sterilnost adaptera i sterilne osobe.

NESTERILNI

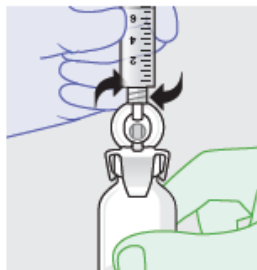
Držite bočicu nepomično dok sterilna osoba utakne šiljak adaptera bočice.

Napomena: Preporučuje se ovo učiniti na čvrstoj, ravnoj podlozi.

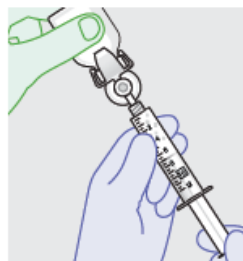
5. Pripremite štrcaljku



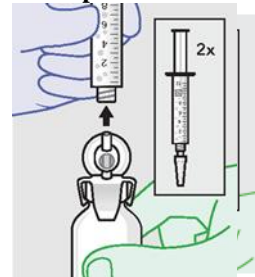
6. Pripremite se za navlačenje lijeka



7. Navucite lijek



8. Spojite Luer-lock aplikator



STERILNI

Ispunite štrcaljku istom količinom zraka koliko namjeravate navući lijeka. Zrak iz štrcaljke bit će potisnut u bočicu u Koraku 7 nakon što se bočica okrene a lijek ispuni vrat bočice.

STERILNI

Spojite zrakom ispunjenu štrcaljku na adapter bočice.
Napomena: Izbjegavajte guranje ili povlačenje klipa gore-dolje dok navlačite lijek.

NESTERILNI

Držite bočicu nepomično dok se ne spoji štrcaljka.

STERILNI

A) Okrenite bočicu pomoću štrcaljke.
B) Dopustite da lijek ispuni vrat bočice.
C) Potisnite zrak u bočicu i pričekajte da mjehurići zraka dođu na površinu.
D) Navucite lijek u štrcaljku. Normalno je da u štrcaljki bude sitnih mjehurića zraka.
Napomena: Lijek je vrlo gust. Može biti potrebno nekoliko minuta za navlačenje.

NESTERILNI

Ako je potrebno, sterilnoj osobi možete pomoći okrenuti bočicu tako da držite nesterilnu bočicu.

STERILNI

A) Vratite bočicu na nesterilnu površinu.
B) Uklonite štrcaljku s bočice i spojite Luer-lock aplikator.
C) Stavite štrcaljku na sterilnu površinu.
D) (ako je potrebno) Ponovite korake 5-8 s drugom štrcaljkom.

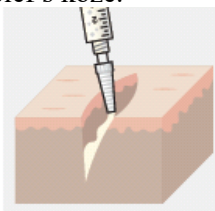
NESTERILNI

Držite bočicu nepomično za spajanje druge štrcaljke, ako je potrebno.

Lijek se mora pripremiti neposredno prije primjene. Ne smije se pripremiti unaprijed i čuvati do primjene.

Upute za primjenu - Ove upute potrebno je pročitati prije negoli se lijek primjeni prvi put. Zynrelef se smije primjenjivati samo pomoću štrcaljke i aplikatora s Luer-lock spojem priloženim u Zynrelef kompletu.

1. Zynrelef se primjenjuje bez igle u kiruršku ranu nakon završnog ispiranja i aspiracije rane a prije zatvaranja rane šivanjem. Zynrelef primijenite tek nakon završnog ispiranja i aspiracije svakog pojedinog sloja prije šivanja ako je zahvaćeno više slojeva tkiva.
2. Pomoću aplikatora spojenog na štrcaljku Luer-lock spojem nanesite Zynrelef na tkiva u kirurškoj rani za koje smatrate da bi mogla biti izvor bola.
3. Primijenite dovoljnu količinu kako biste pokrili tkiva. Kod rana s vrlo malim prostorom, provjerite da nema viška koji može isteći iz rane tijekom njenog zatvaranja. Prije ili tijekom zatvaranja rane obrišite višak lijeka Zynrelef s kože.



4. Zynrelef nanesite samo na tkiva ispod incizije na koži, a ne izravno na kožu.
5. Potrebna količina Zynrelefa ovisi o kirurškoj površini tkiva koje se mora tretirati. Maksimalni ukupni volumen doze iznosi otprilike 14 ml. Zynrelef se lako rasprostire i prekriva široko područje.
6. Zynrelef ne razgrađuje kirurške konce. Kada se za vezivanje čvorova koriste monofilamentni kirurški konci, kontakt sa Zynrelefom može uzrokovati da se čvorovi olabave ili odvežu zbog viskoznosti Zynrelefa. Minimizirajte primjenu Zynrelefa u blizini reza i obrišite višak Zynrelefa s kože prije šivanja. Za monofilamentne kirurške konce preporučuje se korištenje tri ili više čvorova koji završavaju s višestrukim prolazima (npr. kirurški čvor). Razmotrite primjenu upletenih ili nazubljenih kirurških konaca, osobito za zatvaranje dubljih slojeva.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Lijek koji više nije odobren

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za bupivakain/meloksikam, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o primjeni bupivakaina/meloksikama tijekom dojenja, temeljene na rezultatima ispitivanja HTX-011-220 (koji pokazuju da se bupivakain/meloksikam izlučuje u majčino mlijeko tijekom 6 do 8 dana) te informacije o primjeni tijekom trudnoće, a temeljem savjeta PRAC-a za lijekove koji sadrže nesteroidne protuupalne lijekove (EMA/CMDh/642745/2022), PRAC smatra da bi informacije o lijeku trebale biti u skladu s tim pojačane. CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za bupivakain/meloksikam, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) bupivakain/meloksikam nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Lijek koji više nije odobren