

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 mL soluzione per ferite a rilascio prolungato

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 mL soluzione per ferite a rilascio prolungato

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 mL soluzione per ferite a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di soluzione contiene 29,25 mg di bupivacaina e 0,88 mg di meloxicam.

Zynrelef soluzione a rilascio prolungato è disponibile nei seguenti dosaggi:

- 60 mg/1,8 mg di bupivacaina/meloxicam.
- 200 mg/6 mg di bupivacaina/meloxicam.
- 400 mg/12 mg di bupivacaina/meloxicam.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per ferite a rilascio prolungato.

Liquido viscoso limpido, da giallo chiaro a giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zynrelef è indicato per il trattamento del dolore somatico postoperatorio dovuto a ferite chirurgiche di piccole o medie dimensioni negli adulti (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Zynrelef deve essere somministrato in una struttura nella quale sia disponibile personale addestrato dotato dell'equipaggiamento necessario per il trattamento tempestivo dei pazienti che manifestano segni di tossicità neurologica o cardiaca.

Posologia

La dose raccomandata dipende dalle dimensioni del sito chirurgico e dal volume necessario a coprire i tessuti all'interno del sito chirurgico che potrebbero causare dolore. Accertarsi di non applicare prodotto in eccesso che potrebbe fuoriuscire dal sito durante la chiusura, in particolare in spazi chirurgici angusti confinati (vedere paragrafo 4.4).

Il volume da prelevare tiene conto del volume trattenuto nell'applicatore Luer lock. Di seguito sono riportati esempi del volume da prelevare e della dose disponibile per la somministrazione:

- bunionectomia – fino a 2,3 mL (60 mg/1,8 mg)
- erniorrafia inguinale aperta – fino a 10,5 mL (300 mg/9 mg)

La dose totale massima di Zynrelef da applicare non deve superare 400 mg/12 mg (circa 14 mL).

Uso con altri anestetici

Quando si usa Zynrelef con altri anestetici locali, considerare l'esposizione locale complessiva agli anestetici per 72 ore. In totale, la dose massima somministrata di bupivacaina non deve superare 400 mg/die.

Popolazioni particolari

Pazienti anziani (età ≥ 65 anni)

I pazienti anziani devono ricevere dosi ridotte in base all'età e alle condizioni fisiche. Al momento di stabilire la dose, tenere presente che i pazienti anziani possono avere una funzionalità renale ridotta.

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata non è necessario alcun adattamento della dose di Zynrelef (vedere paragrafo 5.2). L'uso di Zynrelef in pazienti con compromissione renale severa non sottoposti a dialisi è controindicato (vedere paragrafo 4.3) e l'uso in pazienti con compromissione renale severa sottoposti a dialisi non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non è necessario alcun adattamento della dose di Zynrelef. I pazienti devono essere monitorati per individuare eventuali segni di un peggioramento della funzionalità epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). L'uso di Zynrelef è controindicato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Zynrelef nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso intralesionale.

Zynrelef è destinato all'applicazione nel sito chirurgico.

Zynrelef è destinato alla somministrazione in dose singola.

Zynrelef deve essere preparato e somministrato soltanto con i componenti sterili forniti nel kit procedurale (spike ventilato per flaconcino, siringa, applicatore Luer lock). Le istruzioni per l'uso complete sono fornite agli operatori sanitari nel foglio illustrativo.

Zynrelef va applicato nel sito chirurgico dopo l'irrigazione e l'aspirazione finale e prima della sutura. Se sono interessati diversi strati di tessuto, applicare la soluzione dopo l'irrigazione e l'aspirazione finale di ogni strato prima della chiusura.

Zynrelef non va iniettato, bensì applicato senza ago sugli strati di tessuto situati sotto l'incisione cutanea. La soluzione non deve essere applicata sulla cute. Applicare una quantità di soluzione sufficiente a coprire i tessuti. Rimuovere l'eccesso di Zynrelef dalla cute prima o durante la sutura.

Quando vengono effettuati i nodi con suture monofilamento il contatto con Zynrelef può portare all'allentamento o allo scioglimento dei nodi a causa della viscosità di Zynrelef. Ridurre al minimo la somministrazione di Zynrelef in prossimità della linea di incisione e rimuovere l'eccesso di Zynrelef dalla cute prima della sutura. Si raccomandano tre (3) o più nodi, che terminano con un nodo a più fili (ad es., un nodo chirurgico) con suture monofilamento. Prendere in considerazione le suture intrecciate o spinate, soprattutto per la chiusura degli strati più profondi.

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con ipersensibilità nota a qualsiasi anestetico locale ammidico o a farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Meloxicam non deve essere somministrato ai pazienti che hanno manifestato segni di asma, polipi nasali, edema angioneurotico od orticaria dopo la somministrazione di acido acetilsalicilico o altri FANS.
- Terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Intervento di innesto di bypass di arteria coronaria (*coronary artery bypass graft*, CABG) (vedere paragrafo 4.4).
- Insufficienza cardiaca severa (vedere paragrafo 4.4).
- Compromissione severa della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4).
- Insufficienza renale severa in pazienti non sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'efficacia e la sicurezza non sono state stabilite negli interventi di chirurgia maggiore, inclusi gli interventi di chirurgia addominale, vascolare e toracica (vedere paragrafo 5.1). Si raccomanda di non usare questo medicinale negli interventi di chirurgia maggiore.

Tossicità sistemica da anestetico locale (*local anaesthetic systemic toxicity*, LAST)

A causa del possibile rischio di reazioni avverse severe potenzialmente fatali associate alla somministrazione di bupivacaina, qualsiasi prodotto contenente bupivacaina deve essere somministrato in una struttura nella quale sia disponibile personale addestrato dotato dell'equipaggiamento necessario per il trattamento tempestivo dei pazienti che manifestano segni di tossicità neurologica o cardiaca.

Bupivacaina può avere effetti tossici acuti sul sistema nervoso e cardiovascolare se utilizzata in procedure in anestesia locale che portano a concentrazioni ematiche elevate del principio attivo. Questo avviene in particolare in caso di somministrazione intravascolare accidentale o iniezione in aree altamente vascolarizzate. Sono state segnalate aritmia ventricolare, fibrillazione ventricolare, collasso cardiovascolare improvviso e morte in associazione a concentrazioni sistemiche elevate di bupivacaina. Il medico responsabile deve prendere le precauzioni necessarie a evitare una tossicità sistemica da anestetico locale (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti che necessitano di particolare attenzione per ridurre il rischio di reazioni avverse pericolose comprendono le seguenti tipologie:

- anziani e pazienti in cattive condizioni generali devono ricevere dosi ridotte in base alle condizioni fisiche;
- pazienti con blocco cardiaco parziale o totale, poiché gli anestetici locali possono deprimere la conduzione miocardica;
- pazienti con epatopatia in stadio avanzato o disfunzione renale severa.

Gli effetti tossici degli anestetici locali sono additivi e la somministrazione deve avvenire con cautela e comprendere il monitoraggio degli effetti neurologici e cardiovascolari associati a LAST.

Sistema cardiovascolare

I dati di studi clinici ed epidemiologici indicano che l'uso di alcuni FANS (in particolare a dosi elevate e nel trattamento a lungo termine) può essere associato a un lieve aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (ad esempio, infarto miocardico o ictus). Non esistono dati sufficienti per escludere questo rischio per Zynrelef. L'uso di Zynrelef va evitato nei pazienti con infarto miocardico recente, a meno che non si ritenga che i benefici superino il rischio di eventi trombotici cardiovascolari ricorrenti.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, arteriopatia periferica e/o patologia cerebrovascolare devono essere trattati con Zynrelef soltanto dopo attenta valutazione.

Sistema gastrointestinale

Emorragie, ulcere o perforazioni gastrointestinali (GI) che possono essere fatali sono state segnalate con tutti i FANS in qualsiasi momento durante il trattamento, con o senza segni premonitori o anamnesi di gravi eventi GI. Poiché Zynrelef contiene meloxicam, un FANS, gli operatori sanitari devono prestare attenzione ai segni e sintomi di ulcere ed emorragie GI. Qualora si sospetti una grave reazione avversa GI, la diagnosi e il trattamento vanno avviati tempestivamente.

Il rischio di emorragie, ulcere o perforazioni GI aumenta con l'aumento della dose dei FANS nei pazienti con anamnesi di ulcere e negli anziani. Per questi pazienti e per i pazienti trattati contemporaneamente con acido acetilsalicilico a basse dosi o con altri principi attivi che verosimilmente aumentano il rischio GI va valutata una terapia di associazione con medicinali protettivi (ad es. misoprostolo o inibitori della pompa protonica) (vedere in basso e paragrafo 4.5).

I pazienti con anamnesi di tossicità GI, in particolare se anziani, devono essere avvisati di riferire qualsiasi sintomo addominale insolito (in particolare emorragie GI).

È richiesta prudenza nei pazienti che ricevono contemporaneamente medicinali che possono aumentare il rischio di ulcera o emorragia, quali eparina, anticoagulanti come warfarin, o altri FANS, incluso l'acido acetilsalicilico a dosi antinfiammatorie (≥ 1 g come dose singola o ≥ 3 g come dose totale giornaliera) (vedere paragrafo 4.5).

Gravi reazioni cutanee

Con l'uso di meloxicam sono state segnalate reazioni cutanee potenzialmente fatali (sindrome di Stevens-Johnson [SJS] e necrolisi epidermica tossica [*toxic epidermal necrolysis*, TEN]). I pazienti devono essere avvisati dei segni e sintomi e strettamente monitorati in merito alle reazioni cutanee. Il rischio di SJS o TEN è massimo nelle prime settimane di trattamento. Se un paziente ha manifestato SJS o TEN con l'uso di meloxicam, Zynrelef non deve mai essere somministrato.

Monitoraggio della funzionalità epatica e renale

Con meloxicam sono stati segnalati aumenti occasionali delle transaminasi sieriche, aumenti della bilirubina sierica o di altri parametri di funzionalità epatica, aumenti della creatinina sierica e dell'azoto ureico nel sangue e altre anomalie di laboratorio. La maggior parte di questi eventi comprendeva anomalie lievi e transitorie. I pazienti devono essere monitorati in merito ai segni di un peggioramento della funzionalità epatica o renale.

Tossicità renale e compromissione renale

Una tossicità renale è stata osservata in pazienti nei quali le prostaglandine renali hanno un ruolo compensatorio nel mantenimento della perfusione renale. In questi pazienti, la somministrazione di FANS può portare a una riduzione dose-dipendente della formazione di prostaglandine e, secondariamente, del flusso ematico renale, che può precipitare uno scompenso renale conclamato. I pazienti maggiormente a rischio di questa reazione sono quelli con compromissione della funzionalità renale, sindrome nefrosica, nefropatia lupica, disidratazione, ipovolemia, insufficienza cardiaca, disfunzione epatica severa, quelli che assumono diuretici, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (*angiotensin converting enzyme*, ACE) o antagonisti dell'angiotensina II e gli anziani.

La funzionalità renale deve essere monitorata nei pazienti con compromissione renale o epatica, insufficienza cardiaca, disidratazione o ipovolemia dopo la somministrazione di Zynrelef.

Gli effetti renali di meloxicam possono accelerare la progressione della disfunzione renale nei pazienti con nefropatia preesistente.

Non sono disponibili dati di studi clinici controllati riguardo all'uso di meloxicam in pazienti con nefropatia avanzata. Poiché alcuni metaboliti di meloxicam sono escreti per via renale, l'uso di Zynrelef non è raccomandato nei pazienti con compromissione renale severa sottoposti a dialisi, a meno che non si preveda che il beneficio superi il rischio di peggioramento della funzionalità renale. Zynrelef è controindicato nei pazienti con compromissione renale severa non sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

Poiché bupivacaina è metabolizzata a livello epatico, dosi elevate devono essere usate con prudenza nei pazienti epatopatici. A causa dell'incapacità di metabolizzare normalmente gli anestetici locali, i pazienti con epatopatia severa sono maggiormente a rischio di presentare concentrazioni plasmatiche tossiche. L'uso di Zynrelef è controindicato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.3).

Iperkaliemia

Con meloxicam sono stati segnalati aumenti della concentrazione sierica di potassio, inclusa iperkaliemia, nei pazienti diabetici o in quelli che ricevevano trattamenti concomitanti che aumentano le concentrazioni di potassio. Zynrelef deve essere usato nei pazienti con iperkaliemia soltanto se i benefici superano i rischi.

Condrolisi

Vi sono state segnalazioni post-marketing di condrolisi in pazienti che avevano ricevuto infusioni intrarticolari postoperatorie continue di anestetici locali. La maggior parte dei casi segnalati di condrolisi riguardava l'articolazione della spalla. A causa dei molteplici fattori contribuenti e delle incoerenze nella letteratura scientifica riguardo al meccanismo d'azione, non è stato stabilito un rapporto di causalità. L'infusione intrarticolare continua di Zynrelef va evitata.

Disturbi della guarigione delle ferite

Disturbi della guarigione delle ferite sono stati osservati in pazienti sottoposti a bunionectomia (vedere paragrafo 4.8). Evitare la somministrazione di un volume eccessivo negli spazi chirurgici angusti e confinati (vedere paragrafo 4.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Bupivacaina

Bupivacaina deve essere usata con prudenza nei pazienti che ricevono altri anestetici locali o principi attivi con struttura simile a quella degli anestetici locali ammidici, ad es. determinati antiaritmici, quali lidocaina e mexiletina, poiché gli effetti tossici sistemici sono additivi (vedere paragrafo 4.4).

Meloxicam

ACE inibitori, antagonisti dell'angiotensina II

I FANS possono ridurre l'effetto antipertensivo di ACE inibitori, antagonisti dell'angiotensina II o betabloccanti (propranololo incluso).

Nei pazienti anziani con deplezione di volume (compresi quelli trattati con diuretici) o compromissione renale, la co-somministrazione di un FANS con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II può portare a un deterioramento della funzionalità renale con possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile.

I pazienti trattati con ACE inibitori, antagonisti dell'angiotensina II o betabloccanti devono essere monitorati dopo il trattamento con Zynrelef per verificare che la pressione arteriosa target venga raggiunta. I pazienti anziani con deplezione di volume o compromissione renale devono essere monitorati per individuare eventuali segni di peggioramento della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Diuretici

I pazienti trattati con diuretici devono essere monitorati dopo il trattamento con Zynrelef per individuare segni di peggioramento della funzionalità renale; inoltre, occorre accertarsi dell'efficacia dei diuretici, compreso l'effetto antipertensivo.

Litio

È stato segnalato che i FANS aumentano i livelli ematici di litio (mediante una ridotta escrezione renale del litio), che possono raggiungere livelli tossici. L'uso concomitante di litio e FANS non è raccomandato. Se l'uso di Zynrelef insieme al litio appare necessario, i pazienti devono essere monitorati per individuare segni di tossicità del litio dopo il trattamento con Zynrelef.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati negli esseri umani relativi all'uso di Zynrelef in donne in gravidanza non esistono.

Bupivacaina

I dati relativi all'uso di bupivacaina in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una ridotta sopravvivenza dei cuccioli ed effetti embriotossici (vedere paragrafo 5.3).

Meloxicam

L'inibizione della sintesi prostaglandinica può avere effetti negativi sulla gravidanza e/o sullo sviluppo embrionofetale. I dati di studi epidemiologici indicano un aumento del rischio di aborto e di malformazioni cardiache e gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi prostaglandinica nelle fasi precoci della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiovascolari è aumentato da meno dell'1% all'1,5% circa. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di un inibitore della sintesi prostaglandinica ha determinato un aumento delle perdite pre- e post-impianto e della letalità embrionofetale. Inoltre, è stato segnalato un aumento dell'incidenza di varie malformazioni, anche cardiovascolari, negli animali che avevano ricevuto un inibitore della sintesi prostaglandinica durante il periodo dell'organogenesi.

Dalla 20^a settimana di gravidanza in poi, il meloxicam in Zynrelef può causare oligoidramnios derivato da disfunzione renale fetale. Ciò può verificarsi rapidamente dopo il trattamento ed è generalmente reversibile. Inoltre, vi sono state segnalazioni di costrizione del dotto arterioso in seguito al trattamento con meloxicam nel secondo trimestre, la maggior parte delle quali si è risolta dopo l'interruzione del trattamento. Pertanto, durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, Zynrelef non deve essere somministrato se non strettamente necessario. In caso Zynrelef sia utilizzato da una donna che sta pianificando una gravidanza, o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, la dose deve essere mantenuta la più bassa possibile. Il monitoraggio prenatale per l'oligoidramnios e per la costrizione del dotto arterioso deve essere preso in considerazione per diversi giorni dopo l'esposizione a Zynrelef dalla settimana gestazionale 20 in poi.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi prostaglandinica possono esporre il feto ai seguenti rischi:

- tossicità cardiopolmonare (con costrizione/chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare)
- disfunzione renale (vedere sopra).

La madre e il neonato, al termine della gravidanza:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può manifestarsi anche a dosi molto basse
- inibizione delle contrazioni uterine, con travaglio ritardato o prolungato.

Di conseguenza, a causa della componente meloxicam, Zynrelef è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Bupivacaina e meloxicam sono escreti nel latte materno in piccole quantità. Sulla base di uno studio clinico, la dose infantile media totale stimata di bupivacaina e meloxicam derivante dal latte materno sarebbe rispettivamente di circa lo 0,3% e l'1,0% della dose materna regolata in base al peso.

Tuttavia, dal momento che gli effetti dell'esposizione di Zynrelef su neonati/lattanti allattati sono sconosciuti, deve essere presa la decisione se iniziare o interrompere l'allattamento tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio di Zynrelef per la donna.

Fertilità

Non sono stati condotti studi per valutare gli effetti di Zynrelef sulla fertilità maschile e femminile.

L'uso di meloxicam può compromettere la fertilità nelle donne che stanno pianificando una gravidanza. Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che si sottopongono a esami diagnostici per l'infertilità, Zynrelef deve essere usato soltanto se i benefici superano i rischi.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Bupivacaina altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Zynrelef può avere un effetto molto lieve sulle funzioni mentali e sulla coordinazione, anche in assenza di tossicità conclamata sul sistema nervoso centrale (SNC), e può compromettere temporaneamente i movimenti e lo stato di vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più comune è stata il capogiro (15,1%).

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse derivano dall'esperienza degli studi clinici e sono riportate in basso nella tabella 1 in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le reazioni avverse sono elencate in base alle seguenti categorie di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$).

Tabella 1. Reazioni avverse segnalate con Zynrelef

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune
Patologie del sistema nervoso	Capogiro	Disgeusia
Patologie cardiache		Bradycardia
Patologie vascolari		Ipotensione

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Odore cutaneo anormale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Cellulite Guarigione compromessa* Reazione locale nel sito Tumefazione locale nel sito Eritema locale nel sito Tumefazione periferica

* Disturbi della guarigione delle ferite, inclusa deiscenza della ferita, sono stati osservati in pazienti sottoposti a bunionectomia (un modello chirurgico con uno spazio angusto e confinato nel quale instillare il prodotto).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Bupivacaina

L'iniezione intravascolare accidentale di bupivacaina può causare reazioni tossiche sistemiche immediate (entro alcuni secondi o minuti). In caso di sovradosaggio, la tossicità sistemica si manifesta più tardi (15-60 minuti dopo l'iniezione) a causa dell'aumento più lento della concentrazione ematica dell'anestetico locale.

Tossicità sistemica acuta

Le reazioni tossiche sistemiche riguardano principalmente il SNC e il sistema cardiovascolare.

Tossicità a carico del sistema nervoso centrale

La tossicità sul SNC si manifesta come risposta scalare con sintomi e segni di severità crescente. I primi sintomi sono in genere parestesia circumorale, intorpidimento della lingua, sensazione di stordimento, iperacusia, tinnito e disturbi alla vista. Disartria, contrazioni muscolari o tremore sono più gravi e precedono l'esordio di convulsioni generalizzate. Questi segni non devono essere erroneamente interpretati come comportamento nevrotico. Possono seguire perdita di coscienza e convulsioni di grande male, che possono durare da alcuni secondi a diversi minuti. Dopo le convulsioni si manifestano rapidamente ipossia e ipercapnia a causa dell'aumentata attività muscolare, oltre a disturbi della respirazione ed eventualmente perdita della funzionalità delle vie aeree. Nei casi severi può manifestarsi apnea. Acidosi, iperkaliemia e ipossia aumentano e prolungano gli effetti tossici degli anestetici locali.

Il recupero è dovuto alla ridistribuzione dell'anestetico locale dal sistema nervoso centrale, seguita dal metabolismo e dall'escrezione. Il recupero può essere rapido, a meno che non siano state iniettate grandi quantità di bupivacaina.

Tossicità sistemica cardiovascolare

Nei casi severi si può osservare una tossicità sistemica cardiovascolare, generalmente preceduta da segni di tossicità sul sistema nervoso centrale. Nei pazienti fortemente sedati o trattati con un anestetico generale, i sintomi prodromici a carico del SNC possono essere assenti. Possono manifestarsi ipotensione, bradicardia, aritmia e anche arresto cardiaco a causa di concentrazioni sistemiche elevate degli anestetici locali, ma in casi rari l'arresto cardiaco si è manifestato senza effetti prodromici sul SNC.

Trattamento della tossicità acuta

Se si manifestano segni di tossicità sistemica acuta, la somministrazione di Zynrelef deve essere interrotta immediatamente.

Ai primi segni di tossicità va somministrato ossigeno.

La prima misura da adottare nel trattamento delle convulsioni, nonché in caso di ventilazione o apnea, consiste nel mantenimento immediato della pervietà delle vie aeree e nella ventilazione assistita o controllata con ossigeno, e nell'uso di un sistema che consenta l'applicazione immediata di una pressione positiva nelle vie aeree tramite maschera. Immediatamente dopo l'avvio di queste misure di ventilazione deve essere valutata l'adeguatezza della circolazione, ricordando che i medicinali anticonvulsivanti talvolta deprimono la circolazione quando somministrati per via endovenosa. Qualora le convulsioni dovessero persistere nonostante un adeguato supporto respiratorio e se lo stato della circolazione lo consente, possono essere somministrati per via endovenosa piccoli incrementi di un barbiturico a durata d'azione ultrabreve (quali tiopental o tiamilal) o una benzodiazepina (come diazepam). Prima dell'uso degli anestetici, il medico deve avere familiarità con questi anticonvulsivanti. Il trattamento di supporto della depressione circolatoria può richiedere la somministrazione di liquidi per via endovenosa e, se pertinente, di un vasopressore, in base alla situazione clinica (come efedrina, per aumentare la forza contrattile del miocardio).

Se non trattate immediatamente, le convulsioni e la depressione cardiovascolare possono portare a ipossia, acidosi, bradicardia, aritmie e arresto cardiaco. In presenza di arresto cardiaco vanno avviate le misure standard di rianimazione cardiopolmonare.

Qualora si incontrino difficoltà a mantenere la pervietà delle vie aeree o qualora sia indicato un supporto ventilatorio prolungato (assistito o controllato), dopo la somministrazione iniziale di ossigeno mediante maschera può essere indicata l'intubazione endotracheale con l'impiego di medicinali e tecniche familiari al medico.

Meloxicam

L'esperienza con il sovradosaggio di meloxicam è limitata.

I sintomi di un sovradosaggio acuto di FANS sono in genere limitati a letargia, sonnolenza, nausea, vomito e dolore epigastrico, in genere reversibili con una terapia di supporto. Può manifestarsi emorragia gastrointestinale. Dopo un sovradosaggio possono manifestarsi reazioni anafilattoidi.

Dopo un sovradosaggio di Zynrelef, i pazienti vanno trattati con misure sintomatiche e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anestetici, farmaci anestetici locali (ammidi), codice ATC: non ancora assegnato

Meccanismo d'azione

Zynrelef è una associazione a dose fissa a rilascio prolungato di bupivacaina e meloxicam. Per circa 72 ore dopo l'applicazione nel sito chirurgico, Zynrelef rilascia bupivacaina e meloxicam, che vengono assorbiti dai tessuti circostanti. Si ritiene che meloxicam controlli l'infiammazione tissutale normalizzando il pH e potenziando l'effetto di bupivacaina, con un aumento dell'effetto analgesico.

Bupivacaina è un anestetico locale di tipo ammidico che possiede un effetto anestetico e analgesico. A dosi elevate induce anestesia chirurgica, mentre dosi inferiori inducono un blocco sensoriale (analgesia) con blocco motorio meno pronunciato.

Meloxicam è un antinfiammatorio non steroideo (FANS) della famiglia degli oxicam che possiede proprietà antinfiammatorie, analgesiche e antipiretiche. Il meccanismo d'azione esatto non è noto. Meloxicam inibisce la biosintesi delle prostaglandine, noti mediatori dell'infiammazione.

Effetti farmacodinamici

Bupivacaina

Bupivacaina induce un blocco reversibile della propagazione dell'impulso lungo le fibre nervose mediante l'inibizione del flusso di entrata degli ioni sodio attraverso la membrana cellulare delle fibre nervose. I canali del sodio delle membrane nervose sono considerati un recettore delle molecole di anestetico locale.

Gli anestetici locali possono avere effetti simili su altre membrane eccitabili, ad es. nel cervello e nel miocardio. Se quantità eccessive del principio attivo raggiungono la circolazione sistemica, possono manifestarsi sintomi e segni di tossicità a carico del sistema nervoso centrale e cardiovascolare.

La tossicità a carico del sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.9) precede in genere gli effetti cardiovascolari, poiché la tossicità sul sistema nervoso centrale si manifesta con concentrazioni plasmatiche inferiori. Gli effetti cardiaci diretti degli anestetici locali includono rallentamento della conduzione, inotropismo negativo ed eventualmente arresto cardiaco.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Zynrelef è stata valutata in 2 studi clinici multicentrici, in doppio cieco, a gruppi paralleli, con controllo attivo e controllati verso placebo.

Studio 301 (bunionectomy)

Un totale di 412 pazienti sottoposti a bunionectomy unilaterale con osteotomia e fissazione con blocco Mayo con lidocaina è stato randomizzato 3:3:2 (rispettivamente) a 1 dei 3 seguenti gruppi di trattamento: Zynrelef 60 mg/1,8 mg, bupivacaina cloridrato 50 mg o placebo sotto forma di soluzione salina. L'età media dei pazienti era di 47 anni (intervallo compreso tra 18 e 77 anni) e la maggioranza dei pazienti era di sesso femminile (86%). Zynrelef è stato applicato direttamente nel sito chirurgico al termine della procedura, dopo l'irrigazione e l'aspirazione finale, ma prima della chiusura. Bupivacaina cloridrato e il placebo sotto forma di soluzione salina sono stati somministrati, rispettivamente, mediante iniezione e instillazione. L'intensità del dolore è stata valutata dai pazienti su una scala numerica (*numeric rating scale*, NRS) compresa tra 0 e 10 fino a 72 ore post-dose. Nel postoperatorio non era stato predefinito alcun regime analgesico; tuttavia, i pazienti potevano assumere medicinali al bisogno secondo necessità (10 mg di ossicodone per via orale ogni 4 ore, 10 mg di morfina e.v. ogni 2 ore e/o 1.000 mg di paracetamolo per via orale ogni 6 ore).

I risultati per l'endpoint primario e i 4 endpoint secondari principali sono stati positivi. Zynrelef ha ridotto significativamente l'AUC media dei punteggi NRS-A di intensità del dolore con attività per 72 ore post-intervento rispetto al placebo sotto forma di soluzione salina (endpoint primario) e a bupivacaina HCl (figura 1). Zynrelef ha inoltre ridotto significativamente il consumo di oppioidi e aumentato significativamente la percentuale di soggetti che non avevano necessità di oppioidi al bisogno nel postoperatorio ("senza oppioidi") (tabella 2).

Figura 1. Intensità media del dolore per 72 ore nello studio 301 (bunionectomy)

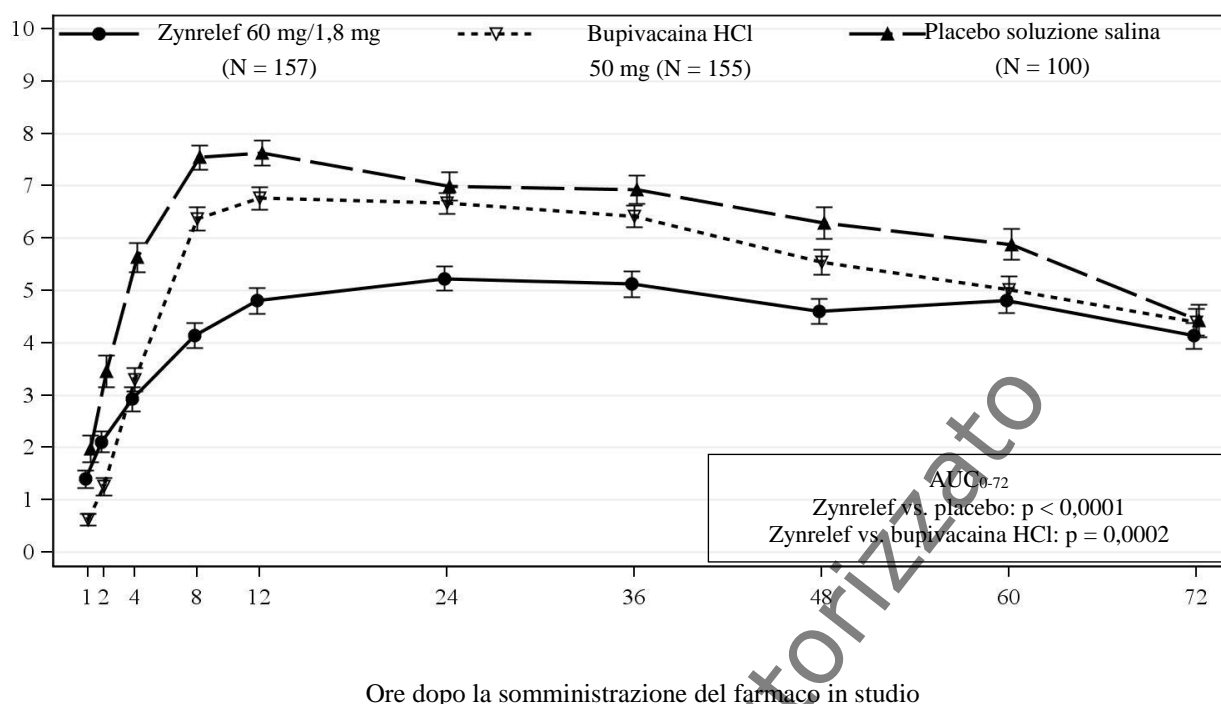


Tabella 2. Uso di oppioidi per 72 ore nello studio 301 (bunionectomia)

		Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 157)	Bupivacaina cloridrato 50 mg (N = 155)	Placebo sotto forma di soluzione salina (N = 100)
Consumo totale di oppioidi^a 0-72 ore	Mediana	13	18	25
	valore p vs. placebo sotto forma di soluzione salina	< 0,0001		
	valore p vs. bupivacaina cloridrato	0,0022		
Senza oppioidi 0-72 ore	n (%)	45 (29%)	17 (11%)	2 (2%)
	valore p vs. placebo sotto forma di soluzione salina	< 0,0001		
	valore p vs. bupivacaina cloridrato	0,0001		

^a In equivalenti di morfina endovenosa in milligrammi (*intravenous morphine milligram equivalents, IV MME*).

Studio 302 (erniorrafia inguinale)

Un totale di 418 pazienti sottoposti a erniorrafia inguinale aperta con mesh in anestesia generale è stato randomizzato 2:2:1 (rispettivamente) a 1 dei 3 seguenti gruppi di trattamento: Zynrelef 300 mg/9 mg, bupivacaina cloridrato 75 mg o placebo sotto forma di soluzione salina. L'età media dei pazienti era di 49 anni (intervallo compreso tra 18 e 83 anni) e la maggioranza dei pazienti era di sesso maschile (94%). Zynrelef è stato applicato direttamente nel sito chirurgico al termine della procedura, dopo l'irrigazione e l'aspirazione di ciascun strato fasciale, ma prima della chiusura. Bupivacaina cloridrato e il placebo sotto forma di soluzione salina sono stati somministrati, rispettivamente, mediante iniezione e instillazione. L'intensità del dolore è stata valutata dai pazienti su una scala NRS compresa tra 0 e 10 fino a 72 ore post-dose. Nel postoperatorio non era stato predefinito alcun regime analgesico; tuttavia, i pazienti potevano assumere medicinali al bisogno secondo necessità (10 mg di ossicodone per via orale ogni 4 ore, 10 mg di morfina e.v. ogni 2 ore e/o 1.000 mg di paracetamolo per via orale ogni 6 ore).

I risultati per l'endpoint primario e i 4 endpoint secondari principali sono stati positivi. Zynrelef ha ridotto significativamente l'AUC media dei punteggi NRS-A di intensità del dolore con attività per 72 ore post-intervento rispetto al placebo sotto forma di soluzione salina (endpoint primario) e a bupivacaina HCl (figura 2). Zynrelef ha inoltre ridotto significativamente il consumo di oppioidi e aumentato significativamente la percentuale di soggetti "senza oppioidi" (tabella 3).

Figura 2. Intensità media del dolore (NRS) per 72 ore nello studio 302 (erniorrafia)

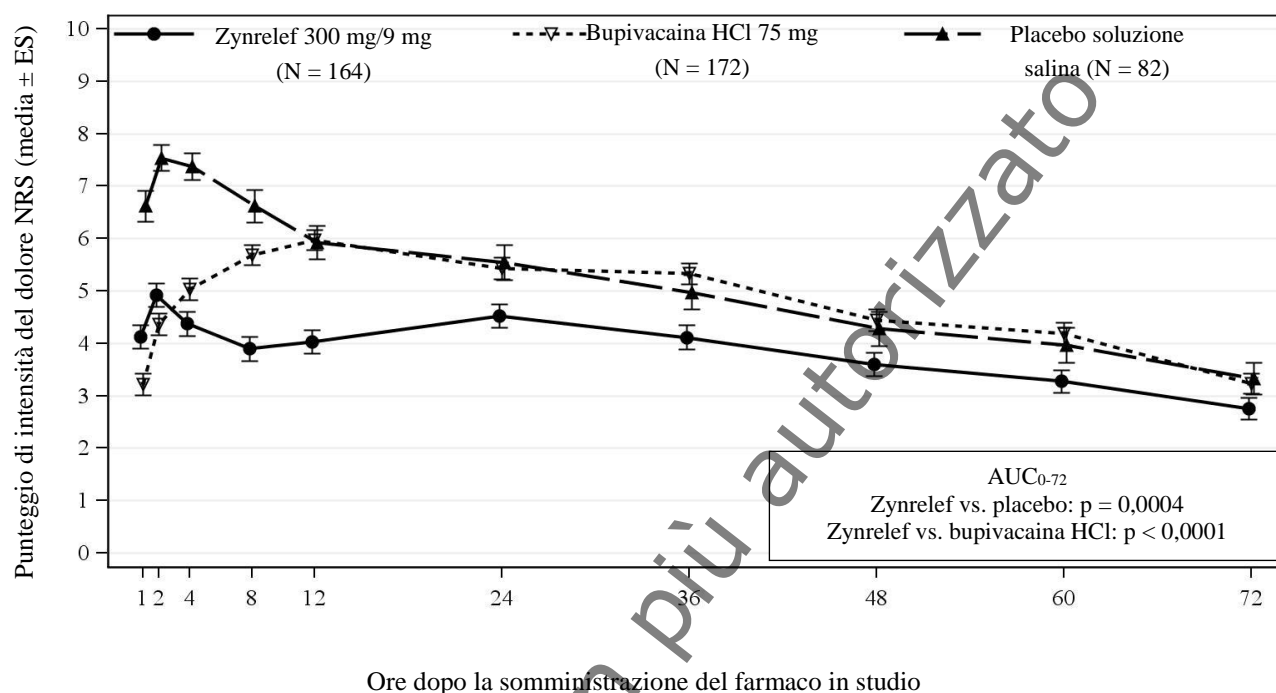


Tabella 3. Uso di oppioidi per 72 ore nello studio 302 (erniorrafia)

		Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 164)	Bupivacaina cloridrato 75 mg (N = 172)	Placebo sotto forma di soluzione salina (N = 82)
Consumo totale di oppioidi^a 0-72 ore	Mediana	0	7	11
	valore p vs. placebo sotto forma di soluzione salina	0,0001		
	valore p vs. bupivacaina cloridrato	0,0240		
Senza oppioidi 0-72 ore	n (%)	84 (51%)	69 (40%)	18 (22%)
	valore p vs. placebo sotto forma di soluzione salina	< 0,0001		
	valore p vs. bupivacaina cloridrato	0,0486		

^a In equivalenti di morfina endovenosa in milligrammi (*intravenous morphine milligram equivalents, IV MME*).

Interventi chirurgici non studiati con Zynrelef

L'efficacia e la sicurezza non sono state stabilite negli interventi di chirurgia maggiore, inclusi gli interventi di chirurgia addominale, vascolare e toracica (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Zynrelef in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del dolore postoperatorio acuto (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'applicazione locale di Zynrelef nel sito chirurgico induce livelli plasmatici sistemici rilevabili di bupivacaina per 72 ore e di meloxicam per 120 ore. I livelli plasmatici sistemici di bupivacaina dopo l'applicazione di Zynrelef correlano con l'efficacia.

Assorbimento

Zynrelef è una formulazione a rilascio prolungato di bupivacaina e meloxicam, con un sistema di rilascio su base polimerica. Dopo l'applicazione di una singola dose di Zynrelef, bupivacaina e meloxicam vengono rilasciati contemporaneamente dal polimero per circa 3 giorni.

I parametri farmacocinetici di bupivacaina e meloxicam in Zynrelef sono stati valutati dopo diverse procedure chirurgiche.

La statistica descrittiva dei parametri farmacocinetici di dosi rappresentative di Zynrelef in ogni studio è riportata nella tabella 4.

Tabella 4. Riassunto dei parametri farmacocinetici per bupivacaina e meloxicam dopo somministrazione di dosi singole di Zynrelef

Principio attivo	Parametro	Bunionectomia: Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 17)	Erniorrafia: Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 16)
Bupivacaina	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 (NCa)

AUC = area sotto la curva (*area under the curve*); NC = non calcolato.

Nota: media aritmetica (deviazione standard) tranne t_{max} che è la mediana (intervallo). Le dosi di Zynrelef sono riportate come dose di bupivacaina (mg)/dose di meloxicam (mg).

^a La fase di eliminazione terminale non è stata determinata in un numero sufficiente di pazienti; la DS non è stata calcolata.

Distribuzione

Dopo il rilascio di bupivacaina e meloxicam da Zynrelef e l'assorbimento sistemico, si ritiene che la distribuzione di bupivacaina e meloxicam sia identica a quella di qualsiasi soluzione di bupivacaina cloridrato o formulazione orale di meloxicam.

Bupivacaina

Bupivacaina ha una clearance plasmatica totale di 0,58 L/min, un volume di distribuzione allo stato stazionario di 73 L e un rapporto intermedio di estrazione epatica di 0,38 dopo somministrazione endovenosa. È legata prevalentemente all'alfa-1 glicoproteina acida con un legame plasmatico del 96%.

Meloxicam

Meloxicam presenta un legame molto forte con le proteine plasmatiche, prevalentemente con l'albumina (99%). Meloxicam penetra nel liquido sinoviale e raggiunge concentrazioni pari a circa la metà di quelle plasmatiche. Il volume di distribuzione è basso, in media 11 L. La variabilità interindividuale è del 30-40%.

Biotrasformazione

Bupivacaina

Bupivacaina è ampiamente metabolizzata nel fegato, soprattutto mediante idrossilazione aromatica a 4-idrossi-bupivacaina e N-dealchilazione a pipicoloxilidide (PPX), entrambe mediate dal citocromo P450 (CYP) 3A4. Le concentrazioni plasmatiche di PPX e 4-idrossi-bupivacaina dopo somministrazione di bupivacaina sono basse rispetto a quelle del medicinale parentale. I metaboliti possiedono un'attività farmacologica inferiore a quella di bupivacaina.

Meloxicam

Meloxicam è soggetto a un'ampia biotrasformazione epatica. Quattro differenti metaboliti di meloxicam sono stati individuati nelle urine, tutti farmacodinamicamente inattivi. Il metabolita principale, 5'-carbossimeloxicam (60% della dose), si forma mediante ossidazione del metabolita intermedio 5'-idrossimetilmeloxicam, anch'esso escreto in misura minore (9% della dose). Studi *in vitro* indicano che CYP2C9 svolge un ruolo importante in questa via metabolica, con un contributo minore dell'isoenzima CYP3A4. L'attività perossidasi del paziente è probabilmente responsabile degli altri due metaboliti, che costituiscono rispettivamente il 16% e 4% della dose somministrata.

Eliminazione

Dopo il rilascio di bupivacaina e meloxicam da Zynrelef e l'assorbimento sistemico, si ritiene che l'escrezione sia identica a quella di altre soluzioni di bupivacaina cloridrato o formulazioni orali di meloxicam.

Bupivacaina

Circa l'1% di bupivacaina è escreto nelle urine sotto forma di farmaco immodificato in 24 ore e il 5% circa sotto forma di PPX. L'emivita terminale apparente media ($t_{1/2}$) di bupivacaina in Zynrelef è compresa tra circa 14 e 15 ore.

Meloxicam

Meloxicam è escreto prevalentemente sotto forma di metaboliti e si riscontra in quantità uguali nelle urine e nelle feci. Meno del 5% della dose giornaliera è escreto immodificato nelle feci, mentre soltanto tracce del composto parentale sono escrete nelle urine. L'emivita terminale apparente media ($t_{1/2}$) di meloxicam in Zynrelef è compresa tra circa 22 e 25 ore. La clearance plasmatica totale media è di 8 mL/min.

Popolazioni particolari

Dopo il rilascio di bupivacaina e meloxicam da Zynrelef e l'assorbimento sistemico, si ritiene che gli effetti di una compromissione epatica e renale siano identici a quelli osservati per altre formulazioni di bupivacaina e meloxicam.

Compromissione epatica/renale

La clearance di bupivacaina è pressoché interamente riconducibile al metabolismo epatico ed è più sensibile alle variazioni della funzione intrinseca degli enzimi epatici che alla perfusione epatica.

Né la compromissione epatica, né la compromissione renale lieve o moderata ha un effetto sostanziale sulla farmacocinetica di meloxicam. Nell'insufficienza renale severa, l'aumento del volume di

distribuzione può determinare concentrazioni più elevate di meloxicam libero (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Anziani

Dopo somministrazione orale di meloxicam, la clearance plasmatica media allo stato stazionario nei soggetti anziani è stata leggermente inferiore a quella osservata nei soggetti più giovani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici per Zynrelef, bupivacaina o meloxicam non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità generale e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Non sono stati riscontrati segni di un effetto mutageno di meloxicam, né *in vitro* né *in vivo*. Per meloxicam non è stato riscontrato alcun rischio cancerogeno nel ratto e nel topo a dosi notevolmente superiori a quelle destinate all'uso clinico. Non sono stati condotti studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale mutageno e cancerogeno di Zynrelef e bupivacaina.

Bupivacaina attraversa la placenta. Negli studi di tossicità della riproduzione sono state osservate una ridotta sopravvivenza della prole nel ratto ed embrioletalità nel coniglio a dosi di bupivacaina di 1,9 o 2,1 volte superiori rispetto alla massima dose giornaliera raccomandata di Zynrelef nell'uomo (in base all'area di superficie corporea con la massima esposizione giornaliera in una persona di 60 kg). Uno studio condotto con bupivacaina su scimmie rhesus ha indicato un'alterazione del comportamento postnatale dopo esposizione a bupivacaina alla nascita.

Gli studi di riproduzione con meloxicam orale nel ratto hanno mostrato una riduzione delle ovulazioni, un'inibizione dell'impianto ed effetti embriotossici (aumento dei riassorbimenti) a dosi maternotossiche di 1 mg/kg e superiori. Gli studi di tossicità della riproduzione condotti nel ratto e nel coniglio non hanno evidenziato teratogenicità a dosi orali fino a 4 mg/kg nel ratto e 80 mg/kg nel coniglio. Questi livelli senza effetto osservabile erano di 7,4 e 295 volte superiori rispetto alla massima esposizione giornaliera di meloxicam in Zynrelef (in base all'area di superficie corporea con la massima esposizione giornaliera in una persona di 60 kg). Sono stati descritti effetti fetotossici al termine della gestazione, comuni a tutti gli inibitori della sintesi prostaglandinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

DETOSU/copolimero glicole trietilenico/glicole trietilenico poliglicolide

Triacetina

Dimetilsolfossido

Acido maleico

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con acqua, soluzione di cloruro di sodio o altri medicinali, poiché diventerebbe molto viscoso e difficile da somministrare.

Zynrelef non deve venire a contatto con soluzioni di iodopovidone.

6.3 Periodo di validità

60 mg/1,8 mg di bupivacaina/meloxicam: 2 anni

200 mg/6 mg di bupivacaina/meloxicam: 3 anni

400 mg/12 mg di bupivacaina/meloxicam: 3 anni

Periodo di validità dopo la prima apertura: usare immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

Questo medicinale deve essere preparato solo immediatamente prima dell'uso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

60 mg di bupivacaina/1,8 mg di meloxicam

Un flaconcino di vetro di tipo I da 10 mL, 1 spike ventilato per flaconcino, una siringa Luer lock da 3 mL e 1 applicatore Luer lock.

200 mg di bupivacaina/6 mg di meloxicam

Un flaconcino di vetro di tipo I da 10 mL, 1 spike ventilato per flaconcino, una siringa Luer lock da 12 mL e 1 applicatore Luer lock.

400 mg di bupivacaina/12 mg di meloxicam

Un flaconcino di vetro di tipo I da 20 mL, 1 spike ventilato per flaconcino, due siringhe Luer lock da 12 mL e 2 applicatori Luer lock.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Devono essere utilizzate soltanto le soluzioni limpide prive di particelle.

La soluzione è monouso. Eliminare la soluzione non utilizzata.

L'esterno del flaconcino Zynrelef non è sterile. Durante la manipolazione del medicinale devono essere osservate rigide tecniche asettiche per evitare una contaminazione microbiologica.

Per la preparazione in sala operatoria si raccomanda che il prodotto venga preparato da un team di 2 persone.

Zynrelef è una soluzione viscosa da preparare e somministrare esclusivamente con i componenti forniti nel kit procedurale Zynrelef.

Fare riferimento alle istruzioni per l'uso destinate agli operatori sanitari riportate nel foglio illustrativo.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Heron Therapeutics, B.V.
Herengracht 500
1017 CB Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 settembre 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 mL soluzione per ferite a rilascio prolungato
bupivacaina/meloxicam

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL di soluzione contiene 29,25 mg di bupivacaina e 0,88 mg di meloxicam.

Ogni flaconcino rilascia una dose di 60 mg/1,8 mg di bupivacaina/meloxicam

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: DETOSU/copolimero glicole trietilenico/glicole trietilenico poliglicolide, triacetina, dimetilsulfossido, acido maleico.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per ferite a rilascio prolungato

1 flaconcino da 10 mL, 1 spike ventilato per flaconcino, 1 siringa Luer lock e 1 applicatore Luer lock.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso intralesionale.
Esclusivamente monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

Preparare immediatamente prima dell'uso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Heron Therapeutics, B.V.
Herengracht 500
1017 CB Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1478/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DEL FLACONCINO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 mL soluzione per ferite a rilascio prolungato
bupivacaina/meloxicam

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL di soluzione contiene 29,25 mg di bupivacaina e 0,88 mg di meloxicam.

Ogni flaconcino rilascia una dose di 60 mg/1,8 mg di bupivacaina/meloxicam

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione per ferite a rilascio prolungato
1 flaconcino da 10 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso intralesionale.
Esclusivamente monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Preparare immediatamente prima dell'uso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Heron Therapeutics, B.V.

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1478/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 mL soluzione per ferite a rilascio prolungato
bupivacaina/meloxicam
Uso intralesionale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

60 mg/1,8 mg/dose

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 mL soluzione per ferite a rilascio prolungato
bupivacaina/meloxicam

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL di soluzione contiene 29,25 mg di bupivacaina e 0,88 mg di meloxicam.

Ogni flaconcino rilascia una dose di 200 mg/6 mg di bupivacaina/meloxicam.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: DETOSU/copolimero glicole trietilenico/glicole trietilenico poliglicolide, triacetina, dimetilsolfossido, acido maleico.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per ferite a rilascio prolungato

1 flaconcino da 10 mL, 1 spike ventilato per flaconcino, 1 siringa Luer lock e 1 applicatore Luer lock.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso intralesionale.

Esclusivamente monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

Preparare immediatamente prima dell'uso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Heron Therapeutics, B.V.

Herengracht 500

1017 CB Amsterdam

Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1478/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DEL FLACONCINO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 mL soluzione per ferite a rilascio prolungato
bupivacaina/meloxicam

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL di soluzione contiene 29,25 mg di bupivacaina e 0,88 mg di meloxicam.

Ogni flaconcino rilascia una dose di 200 mg/6 mg di bupivacaina/meloxicam.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione per ferite a rilascio prolungato
1 flaconcino da 10 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso intralesionale.
Esclusivamente monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Preparare immediatamente prima dell'uso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Heron Therapeutics, B.V.

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1478/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 mL soluzione per ferite a rilascio prolungato
bupivacaina/meloxicam
Uso intralesionale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

200 mg/6 mg/dose

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 mL soluzione per ferite a rilascio prolungato
bupivacaina/meloxicam

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL di soluzione contiene 29,25 mg di bupivacaina e 0,88 mg di meloxicam.

Ogni flaconcino rilascia una dose di 400 mg/12 mg di bupivacaina/meloxicam.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: DETOSU/copolimero glicole trietilenico/glicole trietilenico poliglicolide, triacetina, dimetilsolfossido, acido maleico.

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per ferite a rilascio prolungato

1 flaconcino da 20 mL, 1 spike ventilato per flaconcino, 2 siringhe Luer lock e 2 applicatori Luer lock.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso intralesionale.

Esclusivamente monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

Preparare immediatamente prima dell'uso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Heron Therapeutics, B.V.

Herengracht 500

1017 CB Amsterdam

Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1478/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA DEL FLACONCINO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 mL soluzione per ferite a rilascio prolungato
bupivacaina/meloxicam

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL di soluzione contiene 29,25 mg di bupivacaina e 0,88 mg di meloxicam.

Ogni flaconcino rilascia una dose di 400 mg/12 mg di bupivacaina/meloxicam.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione per ferite a rilascio prolungato
1 flaconcino da 20 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso intralesionale.
Esclusivamente monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Preparare immediatamente prima dell'uso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Heron Therapeutics, B.V.

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1478/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 mL soluzione per ferite a rilascio prolungato
bupivacaina/meloxicam
Uso intralesionale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

400 mg/12 mg/dose

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 mL soluzione per ferite a rilascio prolungato

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 mL soluzione per ferite a rilascio prolungato

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 mL soluzione per ferite a rilascio prolungato

bupivacaina/meloxicam

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Zynrelef e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Zynrelef
3. Come si somministra Zynrelef
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zynrelef
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Zynrelef e a cosa serve

Zynrelef contiene i medicinali bupivacaina e meloxicam:

- bupivacaina appartiene a un gruppo di medicinali denominati anestetici locali;
- meloxicam appartiene a un gruppo di medicinali denominati farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

Zynrelef viene applicato dal medico durante l'intervento chirurgico.

Zynrelef viene usato negli adulti per ridurre il dolore dovuto a ferite chirurgiche di piccole o medie dimensioni dopo l'intervento.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Zynrelef

Zynrelef non le deve essere somministrato:

- se è nell'ultimo trimestre di gravidanza (da 30 settimane in poi). Vedere paragrafo sulla gravidanza;
- se è **allergico** a **bupivacaina** e/o a **meloxicam** o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se è **allergico** ad altri anestetici locali della stessa classe di bupivacaina (quali **lidocaina**, **mepivacaina**, **prilocaina**, **levobupivacaina** e **ropivacaina**);
- se in passato ha **manifestato uno qualsiasi dei seguenti sintomi dopo aver preso acido acetilsalicilico, una sostanza presente in molti medicinali utilizzati per alleviare il dolore e abbassare la febbre, nonché per prevenire la coagulazione del sangue, o altri antinfiammatori non steroidei**:
 - respiro sibilante, costrizione al torace, mancanza di respiro (asma)
 - naso otturato a causa di rigonfiamenti della mucosa nasale (polipi nasali)
 - eruzione cutanea/orticaria o gravi reazioni cutanee

- gonfiore improvviso della pelle o delle mucose, come gonfiore intorno agli occhi, al viso, alle labbra, alla bocca o alla gola, eventualmente con difficoltà a respirare (edema angioneurotico)
- durante un **intervento di bypass cardiaco** (bypass arterioso coronarico);
- se ha una **grave insufficienza cardiaca**;
- se ha **gravi problemi al fegato**;
- se ha una **grave insufficienza renale e non è in dialisi**.

Se non sa se una qualsiasi delle condizioni descritte la riguarda, si rivolga al medico prima che le venga somministrato Zynrelef.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di ricevere Zynrelef:

- se ha problemi al cuore, se ha avuto un ictus o se teme di poter andare incontro a queste malattie, poiché i medicinali come meloxicam, contenuto in Zynrelef, possono essere associati a un rischio leggermente aumentato di infarto cardiaco ("infarto miocardico") o ictus;
- se in passato ha avuto sanguinamenti nello stomaco o nel tratto gastrointestinale, un'ulcera gastrica o un'inflammatione allo stomaco (gastrite), poiché i medicinali come meloxicam, contenuto in Zynrelef, possono far peggiorare queste malattie;
- se sviluppa segni di reazioni cutanee, in particolare nelle prime settimane dopo l'intervento. Il medico controllerà attentamente le reazioni cutanee e Zynrelef non le dovrà più essere somministrato in futuro;
- se ha una compromissione della funzione dei reni o una malattia dei reni;
- se ha una compromissione della funzione del fegato o una malattia del fegato;
- se ha livelli elevati di potassio nel sangue (iperkaliemia);
- se si sottopone a un intervento chirurgico per l'alluce valgo, poiché dopo interventi di questo tipo sono state osservate alterazioni della guarigione della ferita. Il medico deve essere consapevole del fatto che non bisogna somministrare un volume eccessivo di Zynrelef.

In pazienti che dopo l'intervento hanno ricevuto un'infusione intrarticolare continua di anestetici locali (uno dei componenti di questo medicinale) è stata segnalata condrolisi (degradazione della cartilagine). Il medico deve essere consapevole del fatto che Zynrelef non è destinato alla somministrazione per via intrarticolare.

Se non sa se una qualsiasi delle condizioni descritte la riguarda, si rivolga al medico o al farmacista prima che le venga somministrato Zynrelef.

Bambini e adolescenti

L'uso di Zynrelef non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Zynrelef

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo perché Zynrelef può avere effetti sul modo di agire di altri medicinali.

In particolare, **informi il medico** o il farmacista se sta assumendo/ha assunto o sta usando uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- medicinali usati per il trattamento del battito cardiaco irregolare (aritmia), quali lidocaina e mexiletina.

Il medico deve essere informato dell'uso di questi medicinali per poter stabilire la dose corretta di Zynrelef.

Informi il medico anche se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- medicinali usati per il trattamento delle malattie cardiache e renali (quali ACE inibitori, bloccanti dei recettori dell'angiotensina o beta-bloccanti);
- un qualsiasi diuretico ("compresse che fanno urinare"). Se prende diuretici, il medico potrà monitorare la funzione renale;
- litio – usato per il trattamento dei disturbi dell'umore.

Se ha qualsiasi dubbio su uno qualsiasi di questi medicinali, si rivolga al medico.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Informi immediatamente il medico se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno. Meloxicam, uno dei medicinali presenti in Zynrelef, può portare a maggiori difficoltà ad avviare una gravidanza. Se ha difficoltà a concepire o si sottopone a esami della fertilità, il medico deciderà se Zynrelef debba esserle somministrato.

Zynrelef non deve essere somministrato se lei è negli ultimi tre mesi di gravidanza, poiché potrebbe danneggiare il nascituro o causare problemi al momento del parto. Potrebbe causare problemi ai reni e al cuore nel nascituro. Potrebbe influire sulla tendenza a sanguinare sua e del bambino nonché causare un travaglio più tardi o più lungo del previsto. Zynrelef non deve essere somministrato durante i primi 6 mesi di gravidanza a meno che non sia assolutamente necessario e consigliato dal medico. Se necessita di cure durante questo periodo o mentre sta cercando di rimanere incinta, deve essere somministrata la dose più bassa. Se somministrato dopo 20 settimane di gravidanza. Zynrelef potrebbe causare problemi renali nel nascituro che possono portare a bassi livelli di liquido amniotico che circonda il bambino (oligoidramnios) o restringimento di un vaso sanguigno (dotto arterioso) nel cuore del bambino. Se necessita di trattamento, il medico può raccomandare un monitoraggio aggiuntivo. Zynrelef non è raccomandato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Zynrelef può avere un leggerissimo effetto sulle funzioni mentali e la coordinazione e può alterare temporaneamente i movimenti e lo stato di vigilanza. Dopo la somministrazione di Zynrelef non deve guidare veicoli o usare attrezzi o macchinari fino alla scomparsa di questi effetti.

3. Come si somministra Zynrelef

Zynrelef viene applicato dal medico durante l'intervento chirurgico. Il medico stabilirà la dose adatta a lei in base al tipo di intervento chirurgico. Il medico potrà decidere di ridurre la dose negli anziani.

Il medico farà in modo che riceva in qualsiasi momento la quantità corretta di antidolorifici.

Se ha ricevuto una quantità eccessiva di Zynrelef

Gli effetti indesiderati gravi dovuti alla somministrazione di una quantità eccessiva di Zynrelef richiedono un trattamento speciale e il medico curante è addestrato a gestire situazioni di questo tipo.

Si rivolga al più presto al medico se manifesta uno qualsiasi di questi segni precoci dovuti alla somministrazione di una quantità eccessiva di Zynrelef:

- sensazione di capogiro o stordimento;
- intorpidimento alle labbra e intorno alla bocca;
- intorpidimento alla lingua;
- problemi di udito;
- problemi alla vista.

Altri effetti indesiderati più gravi dovuti alla somministrazione di una quantità eccessiva di Zynrelef comprendono disturbi del linguaggio, contrazioni dei muscoli, tremore, tremiti, crisi epilettiche (convulsioni) e perdita di coscienza. Se si manifesta uno qualsiasi di questi effetti, **si rivolga immediatamente al medico.**

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati importanti a cui fare attenzione.

Gli effetti indesiderati segnalati negli studi clinici nei pazienti trattati con Zynrelef sono stati:

molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- capogiro

comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- battito cardiaco troppo lento;
- bassa pressione sanguigna;
- odore corporeo sgradevole;
- infezione della pelle (cellulite);
- guarigione anomala del sito chirurgico dell'alluce valgo, inclusa riapertura della ferita;
- gonfiore, arrossamento, calore o infezione del sito chirurgico;
- gonfiore alla parte inferiore delle gambe o alle mani;
- alterazioni del gusto.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Zynrelef

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

Normalmente, il medico o l'ospedale sono responsabili della conservazione di Zynrelef e della qualità del medicinale aperto se non viene usato immediatamente. Il medicinale deve essere ispezionato a vista prima dell'uso. La soluzione deve essere usata soltanto se è limpida e praticamente priva di particelle e se il contenitore è intatto. Il medico smaltirà il medicinale in modo corretto.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Zynrelef

- I principi attivi sono bupivacaina e meloxicam. Ogni mL di soluzione contiene 29,25 mg di bupivacaina e 0,88 mg di meloxicam.

- Zynrelef soluzione a rilascio prolungato è disponibile nei seguenti dosaggi:
 - 60 mg/1,8 mg di bupivacaina/meloxicam
 - 200 mg/6 mg di bupivacaina/meloxicam
 - 400 mg/12 mg di bupivacaina/meloxicam.
- Gli altri componenti sono DETOSU/copolimero glicole trietilenico/glicole trietilenico poliglicolide, triacetina, dimetilsolfossido e acido maleico.

Descrizione dell'aspetto di Zynrelef e contenuto della confezione

Zynrelef è una soluzione per ferite a rilascio prolungato per uso intralesionale (da applicare nel sito chirurgico). È una soluzione limpida, di colore da giallo chiaro a giallo.

Ogni confezione di Zynrelef contiene 1 flaconcino in vetro monouso da 10 mL o 20 mL in una scatola singola e componenti sterili in confezione singola per la preparazione e la somministrazione:

- 60 mg di bupivacaina e 1,8 mg di meloxicam: un flaconcino monouso da 10 mL, 1 spike ventilato per flaconcino, una siringa Luer lock da 3 mL e 1 applicatore Luer lock
- 200 mg di bupivacaina e 6 mg di meloxicam: un flaconcino monouso da 10 mL, 1 spike ventilato per flaconcino, una siringa Luer lock da 12 mL e 1 applicatore Luer lock
- 400 mg di bupivacaina e 12 mg di meloxicam: un flaconcino monouso da 20 mL, 1 spike ventilato per flaconcino, due siringhe Luer lock da 12 mL e 2 applicatori Luer lock.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Heron Therapeutics, B.V.
Herengracht 500
1017 CB Amsterdam
Paesi Bassi

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

ISTRUZIONI PER L'USO DI ZYNRELEF

1. Zynrelef è destinato esclusivamente alla somministrazione in dose singola.
2. Zynrelef è fornito come kit procedurale comprendente un flaconcino in vetro monodose e i seguenti componenti sterili: siringa/siringhe Luer lock, uno spike ventilato per flaconcino e applicatore(i) Luer lock.
3. Zynrelef è una soluzione viscosa da preparare e somministrare esclusivamente con i componenti forniti nel kit procedurale Zynrelef.
4. Il contenuto del flaconcino Zynrelef è sterile. L'esterno del flaconcino non è sterile. Durante la manipolazione del medicinale devono essere osservate rigide tecniche asettiche per evitare una contaminazione microbiologica.

Preparazione

Per Zynrelef sono disponibili i 3 seguenti kit procedurali:

Presentazione del prodotto	Misura siringa	Numero di siringhe	Volume da prelevare per siringa^a	Volume somministrato
60 mg/1,8 mg di soluzione di bupivacaina/meloxicam in un flaconcino da 10 mL	3 mL	1	2,3 mL	2,0 mL
200 mg/6 mg di soluzione di bupivacaina/meloxicam in un flaconcino da 10 mL	12 mL	1	7 mL	6,7 mL
400 mg/12 mg di soluzione di bupivacaina/meloxicam in un flaconcino da 20 mL	12 mL	2	7 mL (14 mL in totale)	13,5 mL

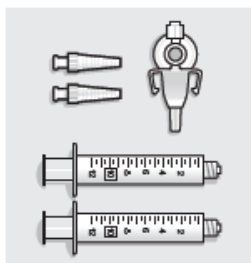
^a Il volume prelevato include il volume trattenuto nell'applicatore Luer lock.

Istruzioni per la preparazione e la somministrazione

Per la preparazione in sala operatoria si raccomanda che il prodotto venga preparato da un team di 2 persone:

una **sterile** (rappresentata in blu) e una **non sterile** (rappresentata in verde)

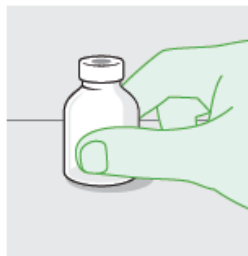
1. Preparazione dei componenti



STERILE

Aprire tutti i componenti in campo sterile.
Nota: preparare tutte le siringhe fornite nel kit.
Non sostituire nessuno dei componenti.

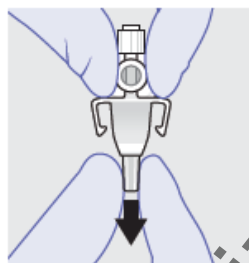
2. Preparazione del flaconcino



NON STERILE

- A) Rimuovere la capsula di chiusura dal flaconcino e appoggiare il flaconcino su una superficie stabile non sterile.
 - B) Pulire il setto con un tampone imbevuto d'alcool.
 - C) Tenere fermo il flaconcino in modo che la persona sterile possa inserire lo spike ventilato per flaconcino in condizioni di sicurezza.
- Non** togliere il tappo e non cercare di versare il contenuto del flaconcino.

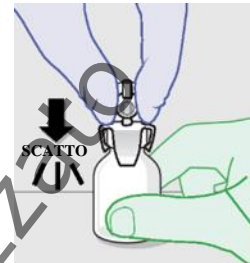
3. Rimozione della guaina protettiva



STERILE

- A) Rimuovere la guaina protettiva blu dallo spike ventilato per flaconcino.
- B) Rimuovere la capsula di chiusura Luer.

4. Fissaggio dello spike ventilato per flaconcino



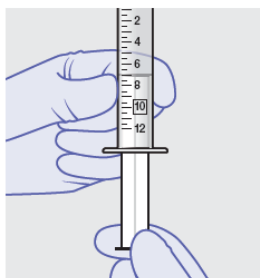
STERILE

Spingere lo spike attraverso il setto del flaconcino fino a farlo scattare in posizione. Afferrare lo spike ventilato per flaconcino in corrispondenza del collo dell'adattatore per preservare la sterilità dello spike ventilato per flaconcino e della persona sterile.

NON STERILE

Tenere fermo il flaconcino mentre la persona sterile fissa lo spike.
Nota: si raccomanda di effettuare questa operazione su una superficie piana stabile.

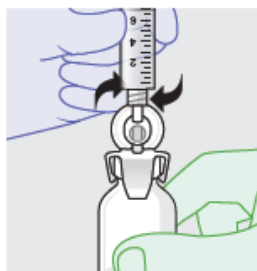
5. Preparazione della siringa



STERILE

Riempire la siringa con una quantità d'aria pari a quella del prodotto che si intende prelevare. L'aria della siringa verrà spinta nel flaconcino nel passaggio 7 dopo che il flaconcino è stato capovolto e il prodotto ha riempito il collo del flaconcino.

6. Preparazione del prelievo



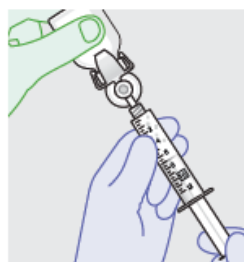
STERILE

Fissare la siringa piena d'aria sullo spike ventilato per flaconcino. *Nota: evitare di spingere o muovere su e giù lo stantuffo in qualsiasi momento della fase di prelievo.*

NON STERILE

Tenere fermo il flaconcino fino al fissaggio della siringa.

7. Prelievo del prodotto



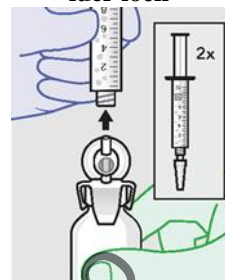
STERILE

- Capovolgere il flaconcino utilizzando la siringa.
 - Attendere che il prodotto riempia il collo del flaconcino.
 - Spingere aria nel flaconcino e attendere la risalita delle bolle d'aria.
 - Prelevare il prodotto nella siringa. È normale che nella siringa si trovino piccole bolle d'aria.
- Nota: il prodotto è molto viscoso. Il prelievo può durare alcuni minuti.*

NON-STERILE

Se necessario, è possibile assistere la persona sterile nel capovolgimento del flaconcino tenendo fermo il flaconcino non sterile.

8. Fissaggio dell'applicatore luer lock



STERILE

- Riappoggiare il flaconcino sulla superficie non sterile.
- Rimuovere la siringa dal flaconcino e fissare l'applicatore Luer lock.
- Appoggiare la siringa su una superficie sterile.
- (se necessario) Ripetere i passaggi 5-8 con la seconda siringa.

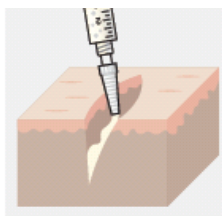
NON STERILE

Tenere fermo il flaconcino per fissare la seconda siringa, se necessario.

Questo medicinale deve essere preparato immediatamente prima dell'uso. Questo medicinale non può essere preparato e conservato in vista dell'uso.

Istruzioni per la somministrazione – Queste informazioni devono essere lette prima di usare il medicinale per la prima volta. Zynrelef deve essere somministrato soltanto con la siringa e l'applicatore Luer lock forniti nel kit procedurale.

- Zynrelef va applicato senza ago nel sito chirurgico dopo l'irrigazione e l'aspirazione finale e prima della sutura. Se sono interessati diversi strati di tessuto, applicare Zynrelef soltanto dopo l'irrigazione e l'aspirazione finale di ogni strato prima della chiusura.
- Servendosi dell'applicatore Luer lock collegato alla siringa, applicare Zynrelef sui tessuti all'interno del sito chirurgico che potrebbero causare dolore.
- Usare una quantità sufficiente a coprire i tessuti. Negli spazi angusti, accertarsi di non applicare prodotto in eccesso che potrebbe fuoriuscire dal sito durante la chiusura. Rimuovere l'eccesso di Zynrelef dalla cute prima o durante la sutura.



4. Applicare Zynrelef soltanto sugli strati di tessuto situati sotto l'incisione cutanea e non direttamente sulla cute.
5. La quantità necessaria di Zynrelef dipende dall'area chirurgica da trattare. Il volume totale massimo è di circa 14 mL. Zynrelef si diffonde facilmente e copre un'area estesa.
6. Zynrelef non degrada le suture. Quando vengono effettuati i nodi con suture monofilamento il contatto con Zynrelef può portare all'allentamento o allo scioglimento dei nodi a causa della viscosità di Zynrelef. Ridurre al minimo la somministrazione di Zynrelef in prossimità della linea di incisione e rimuovere l'eccesso di Zynrelef dalla cute prima della sutura. Si raccomandano tre o più nodi, che terminano con un nodo a più fili (ad es., un nodo chirurgico) con suture monofilamento. Prendere in considerazione le suture intrecciate o spinose, soprattutto per la chiusura degli strati più profondi.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale non più autorizzato

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per bupivacaina/meloxicam, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sull'uso di bupivacaina/meloxicam durante l'allattamento, sulla base dei risultati dello studio HTX-011-220 (che mostrano che bupivacaina/meloxicam è escreto nel latte materno per 6-8 giorni), e delle informazioni sull'uso durante la gravidanza, sulla base del parere del PRAC per i medicinali contenenti FANS (EMA/CMDh/642745/2022), il PRAC ritiene che le informazioni sul prodotto debbano essere rafforzate di conseguenza. Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su bupivacaina/meloxicam il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente bupivacaina/meloxicam sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.