

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml depotsåropløsning

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml depotsåropløsning

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml depotsåropløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning inneholder 29,25 mg bupivakain og 0,88 mg meloksikam.

Zynrelef depotoppløsning kommer i følgende doser:

- 60 mg/1,8 mg bupivakain/meloksikam.
- 200 mg/6 mg bupivakain/meloksikam.
- 400 mg/12 mg bupivakain/meloksikam.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Depotsåropløsning.

Klar, svakt gul til gul, tyktflytende væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Zynrelef er indisert til behandling av somatiske postoperative smerter fra små til mellomstore kirurgiske sår hos voksne (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Zynrelef bør administreres i et miljø hvor opplært personell og utstyr er tilgjengelig for rask behandling av pasienter som viser tegn til nevrologisk eller kardial toksisitet.

Dosering

Den anbefalte dosen avhenger av størrelsen på operasjonsstedet og volumet som trengs for å dekke affisert vev innen operasjonsstedet som kan føre til smerter. Det skal påses at det ikke blir påført så mye at det kan komme ut av såret under lukking, spesielt for små, begrensede kirurgiske områder (se pkt. 4.4).

Volumet som skal trekkes ut, er iberegnet innholdet i luerlåsapplikatoren. Følgende er eksempler på volum som skal trekkes ut og dosen som er tilgjengelig for administrasjon:

- Hallux valgus-operasjon – opptil 2,3 ml (60 mg/1,8 mg)
- Åpen inguinal brokkoperasjon – opptil 10,5 ml (300 mg/9 mg)

Maksimal total dose med Zynrelef som skal påføres, må ikke overstige 400 mg/12 mg (ca. 14 ml).

Bruk med andre anestetika

Hvis Zynrelef brukes med andre lokalanestetika, må den totale eksponeringen for lokalanestetika vurderes over 72 timer. Totalt må den maksimale administrerte dosen bupivakain ikke overstige 400 mg/dag.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter (≥ 65 år)

Eldre pasienter bør gis reduserte doser i samsvar med alder og fysisk tilstand. Det bør tas hensyn til at eldre pasienter kan ha nedsatt nyrefunksjon når dosen bestemmes.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering av Zynrelef er nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Bruk av Zynrelef hos pasienter med ikke-dialysert alvorlig nedsatt nyrefunksjon er kontraindisert (se pkt. 4.3), og bruk hos pasienter med dialysert alvorlig nedsatt nyrefunksjon er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering av Zynrelef er nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Pasienter bør overvåkes for tegn på forverret leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Bruk av Zynrelef hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Zynrelef hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Bruk inni skadet område.

Zynrelef er beregnet for påføring på operasjonsstedet.

Zynrelef er beregnet på administrering av én enkelt dose.

Zynrelef skal bare tilberedes og administreres med de sterile komponentene som følger med i prosedyrepakken (ventilert hetteglass, sprøyte, luerlåsapplikator). Full bruksanvisning for bruk av helsepersonell finnes i pakningsvedlegget.

Zynrelef bør påføres på operasjonsstedet etter endelig irrigasjon og suging og før sutur. Hvis flere vevslag er involvert, bør oppløsningen påføres etter endelig irrigasjon og suging av hvert lag før lukking.

Zynrelef injiseres ikke. Det skal påføres uten kanyler til vevslagene under huden. Oppløsningen skal ikke påføres hud. En tilstrekkelig mengde oppløsning skal påføres til å dekke vevene. Tørk av overflødig Zynrelef fra huden før eller under lukking av såret.

Når du knytter knuter med monofilamentsuturer, kan kontakt med Zynrelef føre til at knuter løsner eller knyttes opp på grunn av viskositeten til Zynrelef. Minimer administrasjon av Zynrelef nær insisjonslinjen og tørk av overflødig Zynrelef fra huden før suturering. Tre (3) eller flere knuter som ender i en flere kast-knute (f.eks. en kirurgsknute) anbefales med monofilamentsuturer. Overvei å bruke flettete eller piggete suturer, spesielt for lukking av dypere lag.

For instruksjoner om klargjøring av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor (noen av) hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

- Pasienter med kjent overfølsomhet overfor lokalanestetika av amidtypen eller ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs). Meloksikam må ikke gis til pasienter som har utviklet tegn på astma, nesepolypper, angionevrotisk ødem eller elveblest etter administrasjon av acetylsalisylsyre eller andre NSAIDs.
- Tredje trimester av graviditet (se pkt. 4.6).
- Koronar bypassoperasjon (CABG) (se pkt. 4.4).
- Alvorlig hjertesvikt (se pkt. 4.4).
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).
- Ikke-dialysert alvorlig nyresvikt (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Effekt og sikkerhet har ikke blitt fastslått for større kirurgiske inngrep, inkludert abdominale, vaskulære og torakale kirurgier (se pkt. 5.1). Det anbefales at man ikke bruker dette legemidlet ved større kirurgiske inngrep.

Systemtoksiske reaksjoner mot anestesimidler (LAST)

Da det finnes en potensiell risiko for alvorlige livstruende bivirkninger forbundet med administrering av bupivakain, bør alle produkter som inneholder bupivakain, administreres i et miljø hvor opplært helsepersonell og utstyr er tilgjengelig for rask behandling av pasienter som viser tegn på nevrologisk eller kardial toksisitet.

Bupivakain kan forårsake akutte toksiske effekter på sentralnervesystemet og det kardiovaskulære systemet hvis det anvendes ved lokalbedøvende prosedyrer som fører til høye blodkonsentrasjoner av virkestoffet. Dette er spesielt tilfelle etter utilsiktet intravaskulær administrasjon eller injeksjon i svært vaskulære områder. Det har vært rapportert om ventrikkelarytmi, ventrikkelfibrillering, plutselig kardiovaskulær kollaps og dødsfall i forbindelse med høye systemiske konsentrasjoner av bupivakain. Den ansvarlige klinikerens bør ta nødvendige forholdsregler for å unngå systemtoksiske reaksjoner mot anestesimidler (se pkt. 4.2).

Følgende pasienter må gis spesiell oppmerksomhet for å redusere risikoen for farlige bivirkninger:

- Eldre og pasienter med generelt dårlig helsetilstand skal gis reduserte doser i henhold til fysisk status.
- Pasienter med partiell eller komplett hjerteblokk, fordi lokalanestesi kan undertrykke den myokardiale funksjonen.
- Pasienter med fremskreden leversykdom eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

De toksiske effektene av lokalanestesi er additive, og administrering bør gjøres forsiktig, inkludert overvåking for nevrologiske og kardiovaskulære effekter relatert til LAST.

Kardiovaskulært system

Kliniske studier og epidemiologiske data antyder at bruk av noen NSAIDs (spesielt ved høye doser og ved langvarig behandling) kan være forbundet med en liten økt risiko for arterielle trombotiske hendelser (for eksempel hjerteinfarkt eller hjerneslag). Det er utilstrekkelig med data til å utelukke en slik risiko for Zynrelef. Bruk av Zynrelef til pasienter med nylig hjerteinfarkt bør unngås med mindre nytten forventes å oppveie risikoen for tilbakevendende kardiovaskulære trombotiske hendelser.

Pasienter med ukontrollert hypertensjon, kongestiv hjertesvikt, fastslått iskemisk hjertesykdom, perifer arteriell sykdom og/eller cerebrovaskulær sykdom bør kun behandles med Zynrelef etter nøye overveielse.

Magetarmsystemet

Blødning i mage-tarmkanalen, magesår eller perforering, som kan være dødelig, har blitt rapportert med alle NSAIDs når som helst under behandlingen, med eller uten advarselssymptomer eller en

tidligere historie med alvorlige mage-tarm-hendelser. Ettersom Zynrelef inneholder meloksikam, som er et NSAID, bør helsepersonell være oppmerksomme på tegn og symptomer på mage-/tarmsår og blødning. Hvis det er mistanke om en alvorlig mage-tarm-bivirkning, bør evaluering og behandling igangsettes omgående.

Risikoen for blødninger i mage-tarmkanalen, magesårdannelse eller perforering er høyere ved økende NSAID-doser hos pasienter med tidligere magesår og hos eldre. Kombinasjonsbehandling med beskyttende legemidler (f.eks. misoprostol eller protonpumpehemmere) bør vurderes for disse pasientene og for pasienter som krever samtidig lavdose acetylsalisylsyre eller andre virkestoffer som trolig vil øke risikoen for mage-tarmkanalen (se nedenfor og pkt. 4.5).

Pasienter med en anamnese med mage-tarm-toksisitet, spesielt eldre pasienter, skal rådes til å rapportere alle unormale abdominale symptomer (særlig blødninger i mage-tarmkanalen).

Forsiktighet anbefales hos pasienter som får samtidige legemidler som kan øke risikoen for magesår eller blødning, for eksempel heparin, antikoagulantia som warfarin eller andre NSAIDs, inkludert acetylsalisylsyre gitt i anti-inflammatoriske doser (≥ 1 g, som enkelt inntak, eller ≥ 3 g, som total daglig mengde) (se pkt. 4.5).

Alvorlige hudreaksjoner

Det har vært rapportert om livstruende hudreaksjoner (Stevens-Johnson syndrom [SJS] og toksisk epidermal nekrolyse [TEN]) ved bruk av meloksikam. Pasienter bør informeres om tegn og symptomer og overvåkes nøye for hudreaksjoner. Den høyeste risikoen for forekomst av SJS eller TEN er innen de første ukene av behandlingen. Hvis pasienten har utviklet SJS eller TEN ved bruk av meloksikam, må Zynrelef aldri gis til denne pasienten.

Overvåking av lever- og nyrefunksjon

Det er rapportert om sporadiske økninger i serumtransaminasenivå, økning i serumbilirubin eller andre leverfunksjonsparametere, samt økning i serumkreatinin og ureanitrogen i blodet, samt andre laboratorieforstyrrelser ved bruk av meloksikam. De fleste av disse tilfellene var forbigående og små avvik. Pasienter bør overvåkes for tegn på forverring av lever- eller nyrefunksjon.

Nyretoksisitet og nedsatt nyrefunksjon

Det er observert nyretoksisitet hos pasienter hvor nyreprostoglandiner har en kompenserende rolle i å opprettholde renal perfusjon. Hos disse pasientene kan administrering av en NSAID forårsake en doseavhengig reduksjon i dannelsen av prostaglandiner og sekundært, renal blodgjennomstrømning, noe som kan føre til åpenbar dekompensasjon av nyrene. Den største risikoen for denne reaksjonen er hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, nefrotisk syndrom, lupus nefropati, dehydrering, hypovolemi, hjertesvikt, alvorlig nedsatt leverfunksjon, pasienter som tar diuretika, angiotensinkonverterende enzymhemmere (ACE-hemmere) eller angiotensin-II-antagonister, og eldre.

Nyrefunksjonen bør overvåkes hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon, hjertesvikt, dehydrering eller hypovolemi etter administrering av Zynrelef.

Effektene av meloksikam på nyrene kan fremskynde progresjonen av nedsatt nyrefunksjon hos pasienter med eksisterende nyresykdom.

Ingen informasjon er tilgjengelig fra kontrollerte kliniske studier om bruk av meloksikam hos pasienter med fremskreden nyresykdom. Fordi noen meloksikam-metabolitter skilles ut av nyrene, anbefales ikke bruk av Zynrelef hos pasienter med dialysert alvorlig nedsatt nyrefunksjon, med mindre nytten forventes å oppveie for risikoen for forverret nyrefunksjon. Zynrelef er kontraindisert hos pasienter med ikke-dialysert alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

Ettersom bupivakain metaboliseres av leveren, bør høye doser brukes forsiktig hos pasienter med leversykdom. På grunn av deres manglende evne til å metabolisere lokale bedøvelsesmidler normalt har pasienter med alvorlig leversykdom større risiko for å utvikle toksiske plasmakonsentrasjoner. Bruk av Zynrelef hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Hyperkalemi

Det har vært rapportert om økning i serumkaliumkonsentrasjonen, inkludert hyperkalemi, for meloksikam hos pasienter med diabetes eller pasienter som får samtidig behandling som er kjent for å øke kaliumkonsentrasjonen. Zynrelef bør bare brukes til pasienter med hyperkalemi hvis nytten oppveier risikoen.

Kondrolyse

Det har vært rapportert om kondrolyse etter markedsføring hos pasienter som fikk postoperativ intraartikulær kontinuerlig infusjon av lokalanestetika. De fleste rapporterte tilfeller av kondrolyse har involvert skulderleddet. Det er ikke påvist årsakssammenheng på grunn av flere medvirkende faktorer og inkonsekvens i den vitenskapelige litteraturen vedrørende virkningsmekanismen. Intraartikulær, kontinuerlig infusjon med Zynrelef skal unngås.

Redusert helbredelse av sår

Redusert helbredelse av sår har vært observert hos pasienter etter hallux valgus-operasjon (se pkt. 4.8). Unngå administrering av overflødige mengder på små, avgrensede kirurgiske steder (se pkt. 4.2).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Bupivakain

Bupivakain bør brukes med forsiktighet hos pasienter som får andre lokalanestetika eller virkestoffer som er strukturelt relatert til lokalanestetika av amid-typen, f.eks. visse antiarytmika, som lidokain og meksiletin, ettersom de systemiske toksiske effektene er additive (se pkt. 4.4).

Meloksikam

ACE-hemmere, angiotensin-II-antagonister

NSAIDs kan redusere den antihypertensive effekten av ACE-hemmere, angiotensin-II-antagonister eller betablokkere (inkludert propranolol).

Hos pasienter som er eldre, volumreduerte (inkludert pasienter behandlet med diuretika) eller har nedsatt nyrefunksjon, kan samtidig administrering av en NSAID med ACE-hemmere eller angiotensin-II-antagonister føre til svekkelse av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt, som vanligvis er reversibel.

Pasienter på ACE-hemmere, angiotensin-II-antagonister eller betablokkere bør overvåkes etter behandling med Zynrelef for å sikre at ønsket blodtrykk oppnås. Pasienter som er eldre, volumreduerte eller har nedsatt nyrefunksjon, bør overvåkes for tegn på forverret nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Diuretika

Pasienter på diuretika bør overvåkes etter behandling med Zynrelef for tegn på forverret nyrefunksjon. I tillegg må man sikre diuretisk effekt inkludert antihypertensiv effekt.

Litium

NSAIDs er rapportert å øke litiumnivået i blodet (via redusert nyreutskillelse av litium), som kan nå toksiske verdier. Samtidig bruk av litium og NSAIDs er ikke anbefalt. Hvis bruk av Zynrelef sammen

med litium er nødvendig, skal pasienten overvåkes for tegn på litiumtoksisitet etter behandling med Zynrelef.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen tilgjengelige data på bruk av Zynrelef hos gravide kvinner.

Bupivakain

Det er begrenset mengde data på bruk av bupivakain hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist redusert overlevelse hos avkom og embryotoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Meloksikam

Hemming av prostaglandinsyntesen kan påvirke graviditeten og/eller embryo-/fosterutviklingen negativt. Data fra epidemiologiske studier antyder økt risiko for spontanabort og hjertemisdannelser og gastrokise etter bruk av en prostaglandinsyntesehemmer tidlig i graviditeten. Den absolutte risikoen for kardiovaskulære misdannelser økte fra under 1 % opptil ca. 1,5 %. Risikoen antas å øke med dose og behandlingens varighet. Hos dyr har administrering av en prostaglandinsyntesehemmer vist seg å føre til økt pre- og post-implantasjonstap og embryoføtal dødelighet. I tillegg er det rapportert om økt forekomst av forskjellige misdannelser, inkludert kardiovaskulære, hos dyr som fikk en prostaglandinsyntesehemmer i løpet av den organogenetiske perioden.

Fra og med 20. svangerskapsuke kan meloksikam i Zynrelef forårsake oligohydramniose som følge av nedsatt nyrefunksjon. Dette kan oppstå kort tid etter behandling og er vanligvis reversibelt. I tillegg har det vært rapporter om innsnevring av ductus arteriosus etter behandling med meloksikam i andre trimester, hvorav de fleste forsvant etter avsluttet behandling. I løpet av første og andre trimester av svangerskapet, bør Zynrelef derfor ikke gis med mindre det er strengt nødvendig. Hvis Zynrelef brukes av en kvinne som forsøker å bli gravid, eller i løpet av første og andre trimester av svangerskapet, bør dosen holdes så lav som mulig. Prenatal overvåkning for oligohydramniose og innsnevring i ductus arteriosus bør vurderes i flere dager etter eksponering for Zynrelef fra svangerskapsuke 20 og utover.

I løpet av tredje trimester av graviditeten kan alle prostaglandinsyntesehemmere utsette fosteret for følgende:

- Kardiopulmonal toksisitet (med for tidlig innsnevring/lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon).
- Nedsatt nyrefunksjon (se ovenfor).

Ved slutten av graviditeten kan moren og fosteret utsettes for følgende:

- Mulig forlenget blødningstid, en antiaggregerende effekt, som kan oppstå selv ved svært lave doser.
- Hemming av livmorsammentreknninger, som resulterer i forsinket eller langvarig fødsel.

På grunn av meloksikaminnholdet er Zynrelef derfor kontraindisert under tredje trimester av graviditeten (se pkt. 4.3).

Amming

Bupivakain og meloksikam skilles ut i små mengder i morsmelk. Basert på en klinisk studie vil den totale estimerte gjennomsnittlige spedbarnsdosen av bupivakain og meloksikam fra morsmelk være henholdsvis ca. 0,3 % og 1,0 % av den vektjusterte maternale dosen. Siden effekten av Zynrelef-eksponering på ammede nyfødte/spedbarn er ukjent, må det imidlertid tas en beslutning om ammingen skal startes eller opphøre.

Fertilitet

Det er ikke utført studier som evaluerer effekten av Zynrelef på mannlig og kvinnelig fertilitet.

Bruk av meloksikam kan svekke fertiliteten hos kvinner som prøver å bli gravide. Hos kvinner som har vanskeligheter med å bli gravide eller som er under utredning for infertilitet, bør Zynrelef bare brukes hvis nytten oppveier risikoen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bupivakain har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Zynrelef kan ha en svært mild effekt på mental funksjon og koordinasjonsevne selv ved fravær av åpenbar toksisitet på sentralnervesystemet (CNS), og kan midlertidig svekke bevegelser og årvåkenhet.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den vanligste bivirkningen var svimmelhet (15,1 %).

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger er basert på erfaringer fra kliniske studier og angitt etter organklasser og frekvens i tabell 1 nedenfor. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Bivirkningsfrekvenser er angitt i henhold til følgende kategorier: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

Tabell 1: Bivirkninger rapportert for Zynrelef

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet	Dysgeusi
Hjertesykdommer		Bradykardi
Karsykdommer		Hypotensjon
Hud- og underhudssykdommer		Unormal hudlukt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Cellulitt Redusert helbredelse* Lokale reaksjoner Lokale hevelser Lokalt erytem Perifere hevelser

* Redusert helbredelse av sår, inkludert såråpning, har vært observert hos pasienter etter hallux valgus-operasjon (kirurgisk modell med lite, avgrenset område til å injisere produktet).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Tillegg V](#).

4.9 Overdosering

Bupivakain

Utilsiktet intravaskulær injeksjon med bupivakain kan forårsake umiddelbare systemiske toksiske reaksjoner (i løpet av sekunder eller noen få minutter). Ved overdosering opptrer systemisk toksisitet senere (15–60 minutter etter injeksjon) på grunn av den langsommere økningen i blodkonsentrasjonen av lokalanestetika.

Akutt systemisk toksisitet

Systemiske toksiske reaksjoner omfatter hovedsakelig sentralnervesystemet og det kardiovaskulære systemet.

Sentralnervesystemtoksisitet

Sentralnervesystemtoksisitet er en gradert respons med symptomer og tegn på økende alvorlighetsgrad. De første symptomene er vanligvis sirkumoral parestesi, nummenhet i tungen, ørhet, hyperakusis, tinnitus og synsforstyrrelser. Dysartri, muskelrykninger eller skjelving er mer alvorlig og kommer før inntreden av generaliserte konvulsjoner. Disse tegnene må ikke feiltolkes som nevrotisk atferd. Bevisstløshet og grand mal-konvulsjoner kan følge og kan vare fra noen få sekunder til flere minutter. Hypoksi og hyperkarbi kan inntreffe umiddelbart etter konvulsjoner på grunn av økt muskelaktivitet, kombinert med respirasjonsforstyrrelser og et mulig tap av funksjonelle luftveier. I alvorlige tilfeller kan apné inntreffe. Acidose, hyperkalemi og hypoksi øker og forlenger de toksiske effektene av lokalanestetika.

Rekonvalesens skyldes omfordeling av lokalanestesimidlet fra sentralnervesystemet og påfølgende metabolisme og utskillelse. Rekonvalesens kan skje raskt med mindre store mengder bupivakain ble injisert.

Kardiovaskulær systemtoksisitet

Kardiovaskulær systemtoksisitet kan sees i alvorlige tilfeller og innledes vanligvis med tegn på toksisitet i sentralnervesystemet. Hos pasienter under dyp sedasjon eller pasienter som får generell anestesi, kan prodromale sentralnervesystemsymptomer være fraværende. Hypotensjon, bradykardi, arytmi og til og med hjerrestans kan inntreffe som en følge av høye systemiske konsentrasjoner av lokalanestetika, men i sjeldne tilfeller har hjerrestans inntruffet uten prodromale effekter på sentralnervesystemet.

Behandling av akutt toksisitet

Ved tegn på akutt systemisk toksisitet må administreringen av Zynrelef umiddelbart stanses.

Oksygen bør gis ved første tegn på toksisitet.

Det første som må gjøres ved håndtering av konvulsjoner, samt ved ventilasjon eller apné, er straks å sørge for å opprettholde pasientens luftveier eller gi kontrollert ventilasjon med oksygen og et tilførselssystem som kan gi umiddelbart positivt luftveistrykk via en maske. Umiddelbart etter at disse ventilasjonstiltakene er iverksatt skal sirkulasjonens tilstrekkelighet vurderes, med tanke på at legemidler som brukes til å behandle konvulsjoner, noen ganger undertrykker sirkulasjonen når de administreres intravenøst. Dersom konvulsjonene fortsetter til tross for tilstrekkelig respirasjonsstøtte, og hvis sirkulasjonsstatusen tillater det, kan et svært kortvirkende barbiturat (for eksempel tiopental eller tiamylal) eller et benzodiazepin (som diazepam) administreres intravenøst. Klinikeren skal være kjent med bruken av slike antikonvulsive legemidler, før bruk av anestetika. Støttebehandling av sirkulasjonsdepresjon kan kreve administrering av intravenøs væske og om nødvendig en vasopressor i henhold til den kliniske situasjonen (for eksempel efedrin for å forsterke den myokardiale kontraktile kraften).

Hvis det ikke behandles umiddelbart, kan både konvulsjoner og kardiovaskulær depresjon føre til hypoksi, acidose, bradykardi, arytmier og hjerrestans. Hvis hjerrestans skulle inntreffe, bør standard hjerte-lungeredning iverksettes.

Etter innledende administrering av oksygen med maske kan endotrakeal intubasjon og anvendelse av legemidler og teknikker som klinikeren er kjent med, være indisert hvis det oppstår vanskeligheter med å opprettholde åpne luftveier eller hvis langvarig ventilasjonsstøtte (assistert eller kontrollert) er indisert.

Meloksikam

Det er begrenset erfaring med overdosering av meloksikam.

Symptomer etter akutt overdosering av en NSAID er vanligvis begrenset til slapphet, døsighet, kvalme, oppkast og epigastriske smerter, noe som vanligvis er reversibelt med støttende behandling. Blødning i mage-tarmkanalen kan forekomme. Anafylaktoide reaksjoner kan forekomme etter en overdose.

Pasienter bør behandles med symptomatisk og støttende behandling etter en overdose med Zynrelef.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Anestetika, lokalanestetika (amider), ATC-kode: ennå ikke tildelt

Virkningsmekanisme

Zynrelef er en kombinasjon av bupivakain og meloksikam i depotoppløsning med fast dose. I ca. 72 timer etter at Zynrelef er påført operasjonsstedet frigjør det bupivakain og meloksikam, som deretter absorberes i det omkringliggende vevet. Det antas at meloksikam kontrollerer betennelser i vevet og dermed normaliserer pH og potenserer effekten av bupivakain, noe som resulterer i økt smertelindrende effekt.

Bupivakain er et lokalanestetikum av amidtypen med både anestetisk og analgesisk effekt. Ved høye doser gir det kirurgisk anestesi, mens det i lavere doser produserer sensorisk blokkering (analgesi) med mindre uttalt motorisk blokkade.

Meloksikam er et ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel (NSAID) i oksikam-gruppen med antiinflammatoriske, analgesiske og antipyretiske egenskaper. Den nøyaktige virkningsmekanismen forblir ukjent. Meloksikam hemmer biosyntesen av prostaglandiner, kjent som inflammatoriske mediatorer.

Farmakodynamiske effekter

Bupivakain

Bupivakain forårsaker en reversibel blokkade av impulspropagering langs nervefibrene ved å hindre den inngående bevegelsen av natriumioner gjennom cellemembranen til nervefibrene.

Natriumkanalene i nervemembranen anses som en reseptor for lokalanestetikumets molekyler.

Lokalanestetika kan ha lignende effekter på andre eksiterbare membraner, f.eks. i hjernen og myokardiet. Hvis for store mengder av virkestoffet når den systemiske sirkulasjonen, kan det oppstå symptomer og tegn på toksisitet, som kommer fra sentralnervesystemet og det kardiovaskulære systemet.

Toksisitet i sentralnervesystemet (se pkt. 4.9) opptrer vanligvis før de kardiovaskulære effektene, da toksisitet i sentralnervesystemet forekommer ved lavere plasmakonsentrasjoner. Direkte effekter av lokalanestetika på hjertet inkluderer langsom konduksjon, negativ inotropisme og etter hvert hjerrestans.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av Zynrelef ble evaluert i 2 dobbeltblinde, parallellgrupperte, aktive og placebokontrollerte kliniske multisenterstudier.

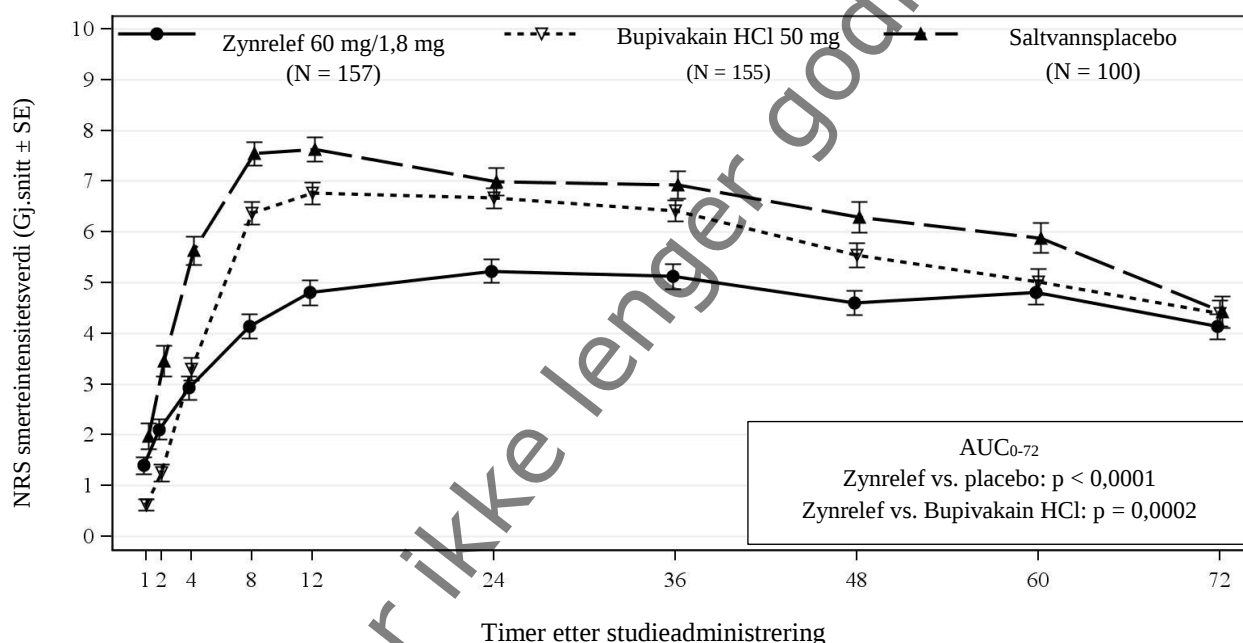
Studie 301 (hallux valgus-operasjon)

Totalt 412 pasienter som gjennomgikk unilateral hallux valgus-operasjon med osteotomi og fiksering med en lidokain Mayo-blokk, ble randomisert til 1 av de følgende 3 behandlingsgruppene i et

3:3:2-forhold (henholdsvis). Zynrelef 60 mg/1,8 mg, bupivakainhydroklorid 50 mg, eller saltvannsplasebo. Gjennomsnittlig pasientalder var 47 år (variasjonsbredde 18 til 77 år), og de fleste pasientene var kvinner (86 %). Zynrelef ble påført direkte på operasjonsstedet etter prosedyren, etter endelig skylling og suging, men før lukking. Bupivakainhydroklorid og saltvannsplasebo ble administrert med henholdsvis injeksjon og instillasjon. Smerteintensiteten ble vurdert av pasientene på en 0 til 10-punkts numerisk vurderingsskala (*numeric rating scale* - NRS) inntil 72 timer etter doseringen. Postoperativt var det ingen planlagte smertestillende legemidler. Pasientene fikk imidlertid lov til å bruke redningslegemidler ved behov (10 mg oksykodon oralt hver 4. time, 10 mg intravenøs morfin hver 2. time og/eller 1000 mg paracetamol oralt hver 6. time).

Resultatene for det primære endepunktet og alle de 4 viktige sekundære endepunktene var positive. Zynrelef ga en signifikant reduksjon i gjennomsnittlig AUC for NRS-A-smerteintensitetsverdi med aktivitet gjennom 72 timer etter operasjonen sammenlignet med både saltvannsplasebo (primært endepunkt) og bupivakain HCl (figur 1). ZYNRELEF reduserte også opioidforbruket signifikant og økte betydelig andelen pasienter som ikke trengte opioide redningslegemidler (var «opioidfrie») (tabell 2).

Figur 1: Gjennomsnittlig smerteintensitet over 72 timer i studie 301 (hallux valgus-operasjon)



Tabell 2: Opioidbruk over 72 timer i studie 301 (hallux valgus-operasjon)

		Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 157)	Bupivakainhydroklorid 50 mg (N = 155)	Saltvanns- placebo (N = 100)
Totalt opioidforbruk^a 0-72 timer	Median	13	18	25
	p-verdi vs. saltvannsplasebo	< 0,0001		
	p-verdi vs. bupivakainhydroklorid	0,0022		
Opioidfri 0-72 timer	n (%)	45 (29 %)	17 (11 %)	2 (2 %)
	p-verdi vs. saltvannsplasebo	< 0,0001		
	p-verdi vs. bupivakainhydroklorid	0,0001		

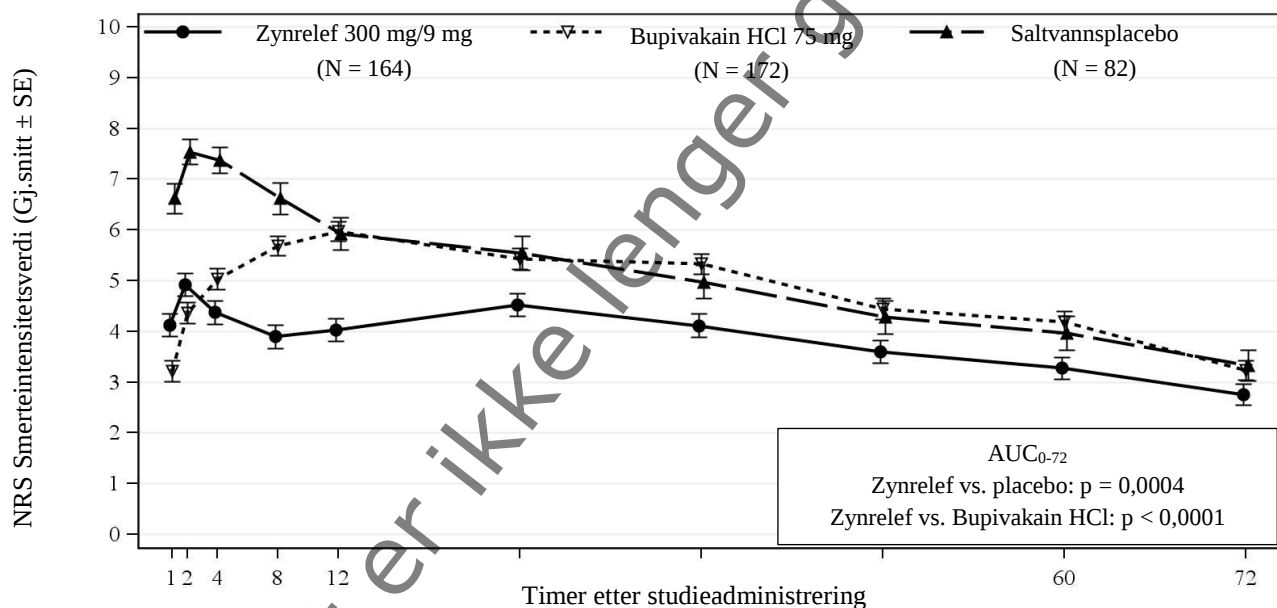
^a Intravenøse morfinekvalenter i milligram (i.v. MME).

Studie 302 (inguinal brokkoperasjon)

Totalt 418 pasienter som gjennomgikk åpen inguinal brokkoperasjon med nett og under generell anestesi, ble randomisert til 1 av de følgende 3 behandlingsgruppene i et 2:2:1-forhold (henholdsvis). Zynrelef 300 mg/9 mg, bupivakainhydroklorid 75 mg, eller saltvannsplasebo. Gjennomsnittlig pasientalder var 49 år (variasjonsbredde 18 til 83 år), og de fleste pasientene var menn (94 %). Zynrelef ble påført direkte på operasjonsstedet etter prosedyren, etter skylling og suging av hvert fasciale lag, men før lukking. Bupivakainhydroklorid og saltvannsplasebo ble administrert med henholdsvis injeksjon og instillasjon. Smerteintensiteten ble vurdert av pasientene på en 0 til 10-punkts NRS inntil 72 timer etter doseringen. Postoperativt var det ingen planlagte smertestillende legemidler. Pasientene fikk imidlertid lov til å bruke redningslegemidler ved behov (10 mg oksykodon oralt hver 4. time, 10 mg intravenøs morfin hver 2. time og/eller 1000 mg paracetamol oralt hver 6. time).

Resultatene for det primære endepunktet og alle de fire viktige sekundære endepunktene var positive. Zynrelef ga en signifikant reduksjon i gjennomsnittlig AUC for NRS-A-smerteintensitetsverdi med aktivitet gjennom 72 timer etter operasjonen sammenlignet med både saltvannsplasebo (primært endepunkt) og bupivakain HCl (figur 2). Zynrelef reduserte også opioidforbruket signifikant og økte betydelig andelen pasienter som var «opioidfrie» (tabell 3).

Figur 2: Gjennomsnittlig smerteintensitet (NRS) over 72 timer i studie 302 (brokkoperasjon)



Tabell 3: Opioidbruk over 72 timer i studie 302 (brokkoperasjon)

		Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 164)	Bupivakainhyd roklorid 75 mg (N = 172)	Saltvanns- placebo (N = 82)
Totalt opioidforbruk^a 0-72 timer	Median	0	7	11
	p-verdi vs. saltvannsplacebo	0,0001		
	p-verdi vs. bupivakainhydroklorid	0,0240		
Opioidfri 0-72 timer	n (%)	84 (51 %)	69 (40 %)	18 (22 %)
	p-verdi vs. saltvannsplacebo	< 0,0001		
	p-verdi vs. bupivakainhydroklorid	0,0486		

^a Intravenøse morfinekvalenter i milligram (i.v. MME).

Kirurgier ikke evaluert med Zynrelef

Effekt og sikkerhet har ikke blitt fastslått ved større kirurgiske inngrep, inkludert abdominale, vaskulære og torakale kirurgiske inngrep se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Zynrelef i en eller flere undergrupper av den pедиатriske populasjonen ved behandling av akutte postoperative smerter (se pkt. 4.2 for informasjon om pедиатrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Lokal påføring av Zynrelef på operasjonsstedet fører til påviselige systemiske plasmanivåer av bupivakain gjennom 72 timer og meloksikam gjennom 120 timer. Systemiske plasmanivåer av bupivakain etter påføring av Zynrelef samsvarer med effekt.

Absorpsjon

Zynrelef er en depotformulering av bupivakain og meloksikam som anvender polymerbasert legemiddellevering. Etter påføring av en enkelt dose med Zynrelef, frigjøres bupivakain og meloksikam samtidig fra polymeren i ca. 3 døgn.

Farmakokinetiske parametere for bupivakain og meloksikam fra Zynrelef ble evaluert etter flere kirurgiske inngrep.

Beskrivende statistikk over farmakokinetiske parametere for representative Zynrelef-doser i hver studie er angitt i tabell 4.

Tabell 4: Oppsummering av farmakokinetiske parametere for bupivakain og meloksikam etter administrering av enkeltdoser med Zynrelef

Virkestoff	Parameter	Hallux valgus-operasjon: Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 17)	Brokkoperasjon: Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 16)
Bupivakain	C _{max} (ng/ml)	53,6 (32,6)	271 (147)
	t _{max} (time)	3,00 (1,55-24,08)	18,22 (3,10-30,28)
	AUC _(0-t) (time×ng/ml)	1650 (1130)	14 900 (8470)
	AUC _(inf) (time×ng/ml)	1680 (1190)	15 300 (8780)
Meloksikam	C _{max} (ng/ml)	25,6 (13,8)	225 (96,3)
	t _{max} (time)	18,02 (8,13-60)	53,72 (24,2-96,02)
	AUC _(0-t) (time×ng/ml)	1600 (915)	18 600 (7860)
	AUC _(inf) (time×ng/ml)	1660 (1050)	15 500 (IB ^a)

AUC = areal under kurven; IB = ikke beregnet.

Merk: Aritmetisk gjennomsnitt (standardavvik) unntatt t_{max} der det er median (variasjonsbredde). Doser med Zynrelef er vist som bupivakaindose (mg)/meloksikamdose (mg).

^aTerminal eliminasjonsfase ble ikke innhentet fra et tilstrekkelig antall pasienter; SD ble ikke beregnet.

Distribusjon

Etter at bupivakain og meloksikam er frisatt fra Zynrelef og absorbert systemisk, forventes det at distribusjonen av bupivakain og meloksikam er den samme som for enhver bupivakainhydrokloridoppløsning eller meloksikam oral formulering.

Bupivakain

Bupivakain har en total plasmaclearance på 0,58 l/min, et distribusjonsvolum ved steady state på 73 l og et intermediat hepatisk ekstraksjonsforhold på 0,38 etter intravenøs administrering. Det er hovedsakelig bundet til alfa-1-syre glykoprotein med plasmabinding på 96 %.

Meloksikam

Meloksikam er svært sterkt bundet til plasmaproteiner, hovedsakelig albumin (99 %). Meloksikam trenger inn i synovialvæske for å gi ca. halvparten av konsentrasjonene som finnes i plasma. Distribusjonsvolumet er lavt, gjennomsnittlig 11 l. Interindividuelle variasjoner finnes i størrelsesordenen 30-40 %.

Biotransformasjon

Bupivakain

Bupivakain metaboliseres i stor grad i leveren, hovedsakelig av aromatisk hydroksilering til 4-hydroksy-bupivakain og N-dealkylisering til pipekoloksylidid (PPX), som begge medieres av cytokrom P450 (CYP) 3A4. Plasmakonsentrasjonene av PPX og 4-hydroksy-bupivakain etter administrering av bupivakain er lave sammenlignet med modersubstansen. Metabolitter med farmakologisk aktivitet er mindre enn for bupivakain.

Meloksikam

Meloksikam gjennomgår omfattende biotransformasjon i leveren. Fire forskjellige metabolitter av meloksikam ble identifisert i urin, hvorav alle var farmakodynamisk inaktive. Hovedmetabolitten, 5'-karboksymeloksikam (60 % av dosen), dannes ved oksidering av en intermediat metabolitt 5'-hydroksymetylmeloksikam, som også skilles ut i mindre grad (9 % av dosen). *In vitro*-studier antyder at CYP2C9 spiller en viktig rolle i denne metabolske banen, med et lite bidrag fra CYP3A4-isoenzymet. Pasientens peroksidaseaktivitet er sannsynligvis ansvarlig for de to andre metabolittene, som utgjør henholdsvis 16 % og 4 % av den administrerte dosen.

Eliminasjon

Etter at bupivakain og meloksikam er frisatt fra Zynrelef og absorbert systemisk, forventes det at utskillelsen er den samme som for enhver bupivakainhydrokloridoppløsning eller meloksikam oral formulering.

Bupivakain

Ca. 1 % av bupivakain skilles ut i urinen som uendret legemiddel etter 24 timer og ca. 5 % som PPX. Den gjennomsnittlige tilsynelatende terminale halveringstiden ($t_{1/2}$) for bupivakain fra Zynrelef er ca. 14 til 15 timer.

Meloksikam

Meloksikam skilles ut hovedsakelig i form av metabolitter og forekommer i like stor grad i urin og avføring. Mindre enn 5 % av den daglige dosen skilles ut uendret i avføringen, mens bare spor av modersubstansen skilles ut i urin. Den gjennomsnittlige tilsynelatende terminale halveringstiden ($t_{1/2}$) for meloksikam fra Zynrelef er ca. 22 til 25 timer. Total plasmaclearance er gjennomsnittlig 8 ml/min.

Spesielle populasjoner

Etter at bupivakain og meloksikam er frisatt fra Zynrelef og absorbert systemisk, forventes det at effektene av nedsatt lever- og nyrefunksjon er den samme som for andre bupivakain- og meloksikam-formuleringer.

Nedsatt lever/nyrefunksjon

Clearance av bupivakain skyldes nesten utelukkende levermetabolisme og er mer følsom for endringer i den indre leverenzymfunksjonen enn for leverperfusjon.

Verken lever- eller mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon har vesentlig effekt på farmakokinetikken til meloksikam. Ved alvorlig nyresvikt kan økningen i distribusjonsvolumet føre til høyere frie meloksikamkonsentrasjoner (se pkt. 4.3 og pkt. 4.4).

Eldre

Etter oral dosering av meloksikam var gjennomsnittlig plasmaclearance ved steady state hos eldre pasienter noe lavere enn det som ble rapportert for yngre pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data om Zynrelef, bupivakain eller meloksikam indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av generell toksisitet og reproduksjons- og utviklingstoksitet.

Det er ikke funnet bevis for noen mutagen effekt av meloksikam, verken *in vitro* eller *in vivo*. Det er ikke funnet noen karsinogen risiko for meloksikam hos rotter og mus i doser langt høyere enn de som ble brukt klinisk. Det er ikke utført langvarige dyrestudier for å evaluere det mutagene og karsinogene potensialet av Zynrelef og bupivakain.

Bupivakain krysser placenta. I studier av reproduksjonstoksitet ble det sett redusert overlevelse hos rotteavkom og embryodødelighet hos kaniner ved bupivakaindoser, som var 1,9 eller 2,1 ganger høyere enn den maksimalt anbefalte daglige dosen av Zynrelef hos mennesker (basert på kroppsoverflate ved bruk av maksimal daglig eksponering hos en person på 60 kg). En studie av bupivakain med rhesus-aper antydte endret postnatal oppførsel etter eksponering for bupivakain ved fødselen.

Orale reproduksjonsstudier av meloksikam på rotter har vist nedsatt egglosning og implantasjonshemming og embryotoksiske effekter (økt resorpsjon) ved maternotoksiske doser på 1 mg/kg og høyere. Studier av toksisitet på reproduksjon hos rotter og kaniner viste ikke teratogenitet opptil orale doser på 4 mg/kg hos rotter og 80 mg/kg hos kaniner. Disse uobserverte effektnivåene

overskred den maksimale daglige eksponeringen av meloksikam i Zynrelef med en faktor på 7,4 og 295 ganger (basert på kroppsoverflate ved bruk av maksimal daglig eksponering hos en person på 60 kg). Føtotoksiske effekter ved slutten av graviditeten, delt av alle prostaglandinsyntesehemmere, har vært beskrevet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

DETOSU/trietylenglykol/trietylenglykol-polyglykolid kopolymer
Triacetin
Dimetylsulfoksid
Maleinsyre

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med vann, natriumkloridoppløsning eller andre legemidler da produktet vil bli svært tyktflytende og vanskelig å administrere.

Zynrelef bør ikke komme i kontakt med povidon-jodoppløsning.

6.3 Holdbarhet

60 mg/1,8 mg bupivakain/meloksikam: 2 år
200 mg/6 mg bupivakain/meloksikam: 3 år
400 mg/12 mg bupivakain/meloksikam: 3 år
Holdbarhet etter første anbrudd: brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.
Dette legemidlet skal kun klargjøres umiddelbart før bruk.

6.5 Emballasje (type og innhold)

60 mg bupivakain/1,8 mg meloksikam

Ett 10 ml hetteglass av type I-glass, 1 ventilert hetteglassadapter, én 3 ml sprøyte med luerlås og 1 luerlås-applikator.

200 mg bupivakain/6 mg meloksikam

Ett 10 ml hetteglass av type I-glass, 1 ventilert hetteglassadapter, én 12 ml sprøyte med luerlås og 1 luerlås-applikator.

400 mg bupivakain/12 mg meloksikam

Ett 20 ml hetteglass av type I-glass, 1 ventilert hetteglassadapter, to 12 ml sprøyter med luerlås og 2 luerlås-applikatorer.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Bare en klar oppløsning uten partikler skal brukes.

Oppløsningen er kun til engangsbruk. All ubrukt oppløsning skal kastes.

Utsiden av hetteglasset med Zynrelef er ikke steril. Aseptisk teknikk må strengt overholdes under håndtering av legemidlet for å unngå mikrobiell kontaminering.

Ved klargjøring i operasjonsrom anbefales det at et team med 2 personer klargjør dette produktet.

Zynrelef er en tyktflytende oppløsning som bare skal tilberedes og administreres sammen med komponentene som følger med i Zynrelef prosedyrepakke.

Se bruksanvisningen for helsepersonell i pakningsvedlegget.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. september 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml depotsåroppløsning
bupivakain/meloksikam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml oppløsning inneholder 29,25 mg bupivakain og 0,88 mg meloksikam.

Hvert hetteglass leverer en dose på 60 mg/1,8 mg bupivakain/meloksikam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: DETOSU/trietylenglykol/trietylenglykol-polyglykolid kopolymer, triacetin, dimetylsulfoksid, maleinsyre.

Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotsåroppløsning

1 x 10 ml hetteglass, 1 ventiltet hetteglassadapter, 1 sprøyte med luerlås og 1 luerlåsapplikator.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Bruk inni skadet område.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Skal klargjøres umiddelbart før bruk.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE**

Heron Therapeutics, B.V.

Herengracht 500

1017 CB Amsterdam

Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1478/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**HETTEGLASSESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml depotsåroppløsning
bupivakain/meloksikam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml oppløsning inneholder 29,25 mg bupivakain og 0,88 mg meloksikam.

Hvert hetteglass leverer en dose på 60 mg/1,8 mg bupivakain/meloksikam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Depotsåroppløsning
1 x 10 ml hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEIER

Les pakningsvedlegget før bruk.
Bruk inni skadet område.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Skal klargjøres umiddelbart før bruk.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Heron Therapeutics, B.V.

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1478/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskript.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASSETS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml depotsåroppløsning
bupivakain/meloksikam
Bruk inni skadet område

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

60 mg/1,8 mg/dose

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml depotsåropløsning
bupivakain/meloksikam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml oppløsning inneholder 29,25 mg bupivakain og 0,88 mg meloksikam.

Hvert hetteglass leverer en dose på 200 mg/6 mg bupivakain/meloksikam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: DETOSU/trietylenglykol/trietylenglykol-polyglykolid kopolymer, triacetin, dimetylsulfoksid, maleinsyre.

Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotsåropløsning

1 x 10 ml hetteglass, 1 ventilt hetteglassadapter, 1 sprøyte med luerlås og 1 luerlåsapplikator.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Bruk inni skadet område.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Skal klargjøres umiddelbart før bruk.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE**

Heron Therapeutics, B.V.

Herengracht 500

1017 CB Amsterdam

Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1478/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**HETTEGLASSESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml depotsåropløsning
bupivakain/meloksikam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml oppløsning inneholder 29,25 mg bupivakain og 0,88 mg meloksikam.

Hvert hetteglass leverer en dose på 200 mg/6 mg bupivakain/meloksikam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Depotsåropløsning
1 x 10 ml hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Bruk inni skadet område.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Skal klargjøres umiddelbart før bruk.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Heron Therapeutics, B.V.

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1478/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskript.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASSETS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml depotsåropløsning
bupivakain/meloksikam
Bruk inni skadet område

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

200 mg/6 mg/dose

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml depotsåropløsning
bupivakain/meloksikam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml oppløsning inneholder 29,25 mg bupivakain og 0,88 mg meloksikam.

Hvert hetteglass leverer en dose på 400 mg/12 mg bupivakain/meloksikam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: DETOSU/trietylenglykol/trietylenglykol-polyglykolid kopolymer, triacetin, dimetylsulfoksid, maleinsyre.

Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotsåropløsning

1 x 20 ml hetteglass, 1 ventiltet hetteglassadapter, 2 sprøyter med luerlås og 2 luerlåsapplikatorer.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Bruk inni skadet område.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Skal klargjøres umiddelbart før bruk.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE**

Heron Therapeutics, B.V.

Herengracht 500

1017 CB Amsterdam

Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1478/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**HETTEGLASSESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml depotsåropløsning
bupivakain/meloksikam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml oppløsning inneholder 29,25 mg bupivakain og 0,88 mg meloksikam.

Hvert hetteglass leverer en dose på 400 mg/12 mg bupivakain/meloksikam.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Depotsåropløsning
1 x 20 ml hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEIER

Les pakningsvedlegget før bruk.
Bruk inni skadet område.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Skal klargjøres umiddelbart før bruk.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Heron Therapeutics, B.V.

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1478/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskript.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASSETS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml depotsåropløsning
bupivakain/meloksikam
Bruk inni skadet område

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

400 mg/12 mg/dose

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml depotsåropløsning

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml depotsåropløsning

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml depotsåropløsning

bupivakain/meloksikam

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du gis dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Zynrelef er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du gis Zynrelef
3. Hvordan du vil gis Zynrelef
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zynrelef
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zynrelef er og hva det brukes mot

Zynrelef inneholder legemidlene bupivakain og meloksikam.

- Bupivakain hører til en legemiddelgruppe som kalles lokalanestetika.
- Meloksikam hører til en legemiddelgruppe som kalles ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs).

Zynrelef vil bli påført under operasjonen av legen din.

Zynrelef brukes hos voksne til å reduserte smerter fra små til mellomstore kirurgiske sår etter operasjon.

2. Hva du må vite før du gis Zynrelef

Du må ikke gis Zynrelef:

- dersom du er i **siste trimester av graviditeten** (mer enn 30 uker). Se avsnitt om graviditet;
- dersom du er **allergisk overfor bupivakain** og/eller **meloksikam** eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6);
- dersom du er **allergisk** overfor andre lokalbedøvelser i samme klasse som bupivakain (som **lidokain, mepivakain, prilokain, levobupivakain og ropivakain**);
- dersom du noensinne har **utviklet noe av det følgende etter å ha tatt acetylsalisylsyre, et stoff som finnes i mange legemidler som brukes til smertelindring og febersenkning, samt for å forhindre blodpropp eller andre ikke-steroid betennelsesdempende legemidler:**
 - pipende pust, tett bryst, tungpustethet (astma)
 - tett nese på grunn av hovne slimhinner i nesen (nesepolypper)
 - utslett/elveblest (urtikaria) eller alvorlige hudreaksjoner
 - plutselig hevelse i huden eller slimhinnene, slik som hevelse rundt øynene, ansiktet, leppene, munnen eller halsen, som kan gjøre det vanskelig å puste (angionevrotisk ødem)
- under en **bypassoperasjon i hjertet** (kransarteriell bypasstransplantasjon);

- dersom du har **alvorlig hjertesvikt**;
- dersom du har **alvorlige leverproblemer**;
- dersom du har **alvorlig nyresvikt og ikke får dialyse**.

Snakk med lege før du får Zynrelef hvis du er usikker på om noe av det ovennevnte gjelder for deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du får Zynrelef:

- dersom du har hjerteproblemer, har hatt slag eller tror du kan ha en risiko for disse tilstandene, fordi legemidler som meloksikam som finnes i Zynrelef kan være forbundet med en liten økt risiko for hjerteinfarkt («myokardialt infarkt») eller slag.
- dersom du noen gang har hatt blødning i magen eller tarmene, et magesår eller betennelse i magen (gastritt), fordi legemidler som meloksikam som finnes i Zynrelef kan forverre disse tilstandene.
- dersom du utvikler tegn på hudreaksjoner, spesielt i løpet av de første ukene etter en operasjon. Legen vil overvåke hudreaksjoner nøye, og du må aldri mer bli gitt Zynrelef.
- dersom du har nedsatt nyrefunksjon eller nyresykdom.
- dersom du har nedsatt leverfunksjon eller leversykdom.
- dersom du har høye nivåer av kalium i blodet (hyperkalemi).
- dersom du skal opereres for skjev stortå (hallux valgus), fordi redusert sårtilheling har blitt observert hos pasienter etter denne operasjonen. Legen din bør være klar over dette for å unngå å administrere for stort volum av Zynrelef.

Kondrolyse (nedbryting av brusk) har blitt rapportert hos pasienter som etter operasjonen mottar kontinuerlig infusjon av lokale anestetika (ett av innholdsstoffene i dette legemidlet) i et ledd. Legen din bør være klar over at Zynrelef ikke er ment å bli gitt intraartikulært (i et ledd).

Snakk med lege eller apotek før du får Zynrelef hvis du er usikker på om noe av det ovennevnte gjelder for deg.

Barn og ungdom

Zynrelef er ikke anbefalt for bruk hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Zynrelef

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er fordi Zynrelef kan påvirke hvordan enkelte legemidler virker.

Du må særlig **snakke med lege** eller apotek dersom du tar/har tatt eller bruker noen av de følgende:

- legemidler som brukes til å behandle uregelmessig hjerterytme (arytmi), som for eksempel lidokain og meksiletin.

Legen din må få vite om disse legemidlene for å kunne beregne den riktige dosen med Zynrelef for deg.

Du må også **snakke med lege** dersom du tar noen av de følgende legemidlene:

- legemidler som brukes til å behandle hjerte- og nyresykdommer (som for eksempel ACE-hemmere, angiotensinreseptorblokkere eller betablokkere);
- alle diuretika (vanndrivende legemidler). Legen din kan overvåke nyrefunksjonen din hvis du tar diuretika;
- litium - som brukes til å behandle psykiske lidelser.

Snakk med legen din dersom du er usikker på noen av disse legemidlene.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege umiddelbart dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Meloksikam, et av legemidlene i Zynrelef, kan gjøre det vanskeligere å bli gravid. Legen vil avgjøre om Zynrelef skal gis til deg dersom du har vanskeligheter med å bli gravid eller gjennomgår fertilitetsundersøkelser.

Zynrelef må ikke brukes hvis du er i de siste 3 månedene av svangerskapet, da det kan skade det ufødte barnet eller forårsake problemer ved fødselen. Det kan forårsake nyre- og hjerteproblemer hos det ufødte barnet. Det kan påvirke din og babyens tendens til å blø og føre til at fødselen blir senere eller lengre enn forventet. Zynrelef skal ikke gis i løpet av de første 6 månedene av svangerskapet med mindre det er absolutt nødvendig og anbefalt av legen din. Hvis du trenger behandling i denne perioden eller mens du prøver å bli gravid, bør den laveste dosen gis. Hvis det brukes etter 20 uker med graviditet, kan Zynrelef forårsake nyreproblemer hos det ufødte barnet som kan føre til lave nivåer av fostervann som omgir babyen (oligohydramniose) eller innsnevring av en blodåre (ductus arteriosus) i barnets hjerte. Hvis du trenger behandling, kan legen din anbefale ytterligere overvåking. Zynrelef er ikke anbefalt under amming.

Kjøring og bruk av maskiner

Zynrelef kan ha en svært mild effekt på den mentale funksjons- og koordinasjonsevnen, og kan midlertidig svekke bevegelsesevne og våkenhet. Du bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner etter at du har fått Zynrelef før disse effektene forsvinner.

3. Hvordan du vil gis Zynrelef

Zynrelef vil bli påført under operasjonen av legen din. Legen vil bestemme den korrekte dosen for deg avhengig av hva slags operasjon du skal ha. Det kan hende legen vil redusere dosen dersom du er eldre.

Legen vil sørge for at du til enhver tid får riktig mengde smertelindrende.

Dersom du gis for mye av Zynrelef

Alvorlige bivirkninger fra for mye Zynrelef trenger spesiell behandling, og legen som behandler deg, er opplært til å takle disse situasjonene.

Søk medisinsk hjelp så snart som mulig dersom du opplever noen av disse tidlige tegnene på for mye Zynrelef:

- svimmelhet eller ørhet;
- nummenhet i leppene og rundt munnen;
- nummen tunge;
- hørselsproblemer;
- synsproblemer.

Mer alvorlige bivirkninger fra for mye Zynrelef inkluderer taleproblemer, muskelrykninger, risting, skjelving, krampeanfallet og bevissthetstap. Dersom noe av dette inntreffer må du **umiddelbart oppsøke legehjelp**.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Viktige bivirkninger å se etter:

Bivirkninger rapportert i kliniske studier for pasienter behandlet med Zynrelef var:

Svært vanlige (kan påvirke mer enn 1 av 10 personer):

- svimmelhet

Vanlige (kan påvirke inntil 1 av 10 personer):

- unormalt langsom hjerterytme;
- lavt blodtrykk;
- ubehagelig kroppslukt;
- hudinfeksjon (cellulitt);
- unormal tilheling, inkludert gjenåpning av operasjonssåret, etter operasjon av skjev stortå (hallux valgus);
- hevelse, rødhet, varme eller infeksjon i operasjonssåret;
- hevelser i nedre del av bena eller hendene;
- endret smakssans.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Tillegg V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zynrelef

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Legen eller sykehuset vil vanligvis oppbevare Zynrelef, og de har ansvaret for kvaliteten på legemidlet etter at det er åpnet, hvis det ikke brukes umiddelbart. Legemidlet skal inspiseres visuelt før bruk. Oppløsningen skal kun brukes dersom den er klar, uten partikler og dersom beholderen er uskadet. Legen vil kassere legemidlet forsvarlig.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zynrelef

- Virkestoffer er bupivakain og meloksikam. Hver ml oppløsning inneholder 29,25 mg bupivakain og 0,88 mg meloksikam.
- Zynrelef depotsåroppløsning leveres i følgende doser:
 - 60 mg/1,8 mg bupivakain/meloksikam.
 - 200 mg/6 mg bupivakain/meloksikam.
 - 400 mg/12 mg bupivakain/meloksikam.
- Andre innholdsstoffer er DETOSU/trietylenglykol/trietylenglykol-polyglykolid kopolymer, triacetin, dimetylsulfoksid og maleinsyre.

Hvordan Zynrelef ser ut og innholdet i pakningen

Zynrelef er en depotsåroppløsning for bruk inni skadet område (påføring på operasjonsstedet). Det er en klar, svakt gul til gul oppløsning.

Hver pakning med Zynrelef inneholder 1 x 10 ml eller 1 x 20 ml engangshetteglass, oppbevart i en enkelt eske og sterile individuelt pakkede bestanddeler for klargjøring og administrering:

- 60 mg bupivakain og 1,8 mg meloksikam: ett 10 ml enkeltdose hetteglass, 1 ventilert hetteglassadapter, én 3 ml sprøyte med luerlås, og 1 luerlåsapplikator.
- 200 mg bupivakain og 6 mg meloksikam: ett 10 ml enkeltdose hetteglass, 1 ventilert hetteglassadapter, én 12 ml sprøyte med luerlås og 1 luerlåsapplikator.
- 400 mg bupivakain og 12 mg meloksikam: ett 20 ml enkeltdose hetteglass, 1 ventilert hetteglassadapter, to 12 ml sprøyter med luerlås og 2 luerlåsapplikatorer.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

BRUKSANVISNING FOR ZYNRELEF

1. Zynrelef er kun beregnet på administrering av én enkelt dose.
2. Zynrelef leveres i en prosedyrepakke som består av et endosehetteglass i glass, og følgende sterile komponenter: Sprøyte(r) med luerlås, en ventilert hetteglassadapter og luerlåsapplikator(er).
3. Zynrelef er en tyktflytende oppløsning som kun skal klargjøres og administreres med komponentene som følger med i prosedyrepakken for Zynrelef.
4. Innholdet i hetteglasset med Zynrelef er sterilt. Utsiden av hetteglasset er ikke steril. Aseptisk teknikk må strengt overholdes under håndtering av legemidlet for å unngå mikrobiell kontaminering.

Klargjøring

De følgende 3 prosedyrepakkene er tilgjengelige for Zynrelef:

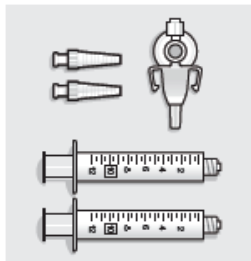
Produktpresentasjon	Sprøytestørrelse	Antall sprøyter	Volum som skal trekkes opp i hver sprøyte ^a	Administrert volum
60 mg/1,8 mg bupivakain/meloksikam oppløsning i et 10 ml hetteglass	3 ml	1	2,3 ml	2,0 ml
200 mg/6 mg bupivakain/meloksikam oppløsning i et 10 ml hetteglass	12 ml	1	7 ml	6,7 ml
400 mg/12 mg bupivakain/meloksikam oppløsning i et 20 ml hetteglass	12 ml	2	7 ml (14 ml totalt)	13,5 ml

^a Uttrukket volum inkluderer innholdet i luerlåsapplikatoren.

Instruksjoner for klargjøring og administrering

For klargjøring i operasjonsrom anbefales det at et team med 2 personer klargjør produktet: én **steril** (vist i blått) og én **usteril** (vist i grønt).

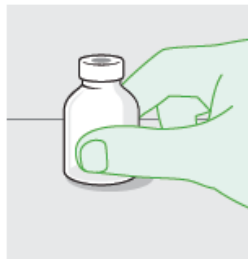
1. Klargjør komponenter



STERIL

Åpne alle komponentene i det sterile feltet.
Merk: Klargjør alle sprøytene som følger med i settet.
Ikke erstatt noen av komponentene.

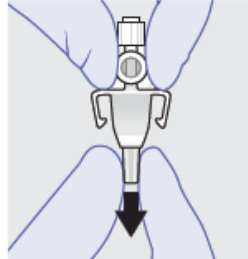
2. Klargjør hetteglass



USTERIL

A) Vipp lokket av hetteglasset og sett det på en stabil, usteril overflate.
B) Rengjør septum med en spritserviett.
C) Hold hetteglasset for den sterile personen slik at de trygt kan sette inn den ventilerte hetteglassadapteren.
Ikke fjern proppen eller forsøk å helle ut hetteglassets innhold.

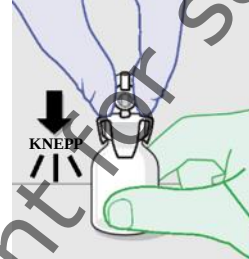
3. Fjern beskyttelseshylsen



STERIL

A) Fjern den blå beskyttelseshylsen fra den ventilerte hetteglassadapteren.
B) Fjern lueretten.

4. Fest ventilert hetteglassadapter



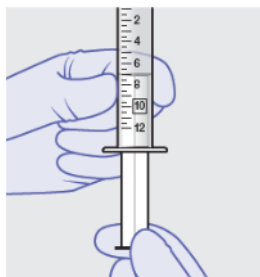
STERIL

Skyv adapterspissen gjennom hetteglassets septum til den knepper på plass.
Hold den ventilerte hetteglassadapteren i adapterhalsen for å opprettholde steriliteten til den ventilerte hetteglass adapteren og den sterile personen.

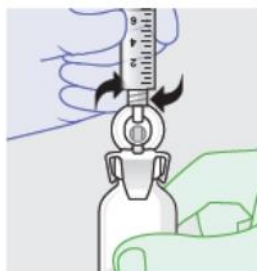
USTERIL

Hold hetteglasset på plass mens den sterile personen fester adapterspissen.
Merk: Det anbefales å gjøre dette på en jevn, flat overflate.

5. Klargjør sprøyten



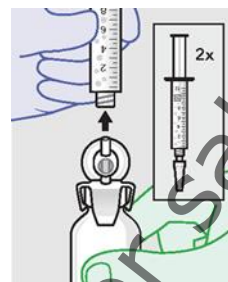
6. Klargjør uttrekking



7. Trekk ut produktet



8. Fest luerlåsapplikator



STERIL

Fyll sprøyten med samme mengde luft som mengden produkt du planlegger å trekke ut. Luften i sprøyten skyves inn i hetteglasset i trinn 7 etter at hetteglasset er vendt opp-ned og produktet har fylt hetteglassets hals.

STERIL

Fest den luftfylte sprøyten til den ventilerte hetteglassadapteren. *Merk: Unngå å skyve eller pumpe stempelstangen opp og ned på noe tidspunkt under uttrekingsprosessen.*

USTERIL

Hold hetteglasset på plass til sprøyten er festet.

STERIL

- A) Vend hetteglasset opp-ned ved bruk av sprøyten.
- B) La produktet fylle hetteglassets hals.
- C) Press luft inn i hetteglasset og vent til luftboblen stiger.
- D) Trekk produktet opp i sprøyten. Det er normalt med små luftbobler i sprøyten. *Merk: Produktet er veldig tyktflytende. Det kan ta noen minutter å trekke det ut.*

USTERIL

Du kan hjelpe den sterile personen med å snu hetteglasset om nødvendig, ved å holde det usterile hetteglasset.

STERIL

- A) Sett hetteglasset tilbake på den usterile overflaten.
- B) Fjern sprøyten fra hetteglasset og fest luerlåsapplikatoren.
- C) Plasser sprøyten på en steril overflate.
- D) (ved behov) Gjenta trinn 5-8 med enda en sprøyte.

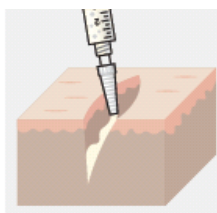
USTERIL

Hold hetteglasset på plass for feste av den andre sprøyten, om nødvendig.

Dette legemidlet skal kun klargjøres umiddelbart før bruk. Dette legemidlet kan ikke klargjøres og oppbevares på forskudd.

Instruksjoner for administrering – Denne informasjonen skal gjennomgås før legemidlet brukes for første gang. Zynrelef skal kun administreres med sprøyten og luerlåsapplikatoren som følger med i prosedyrepakken.

1. Zynrelef påføres uten bruk av kanyle på operasjonsstedet etter endelig irrigasjon og suging og før suturering. Påfør kun Zynrelef etter en endelig skylling og suging av hvert lag før lukking, dersom flere vevslag er involvert.
2. Ved bruk av luerlåsapplikatoren festet til sprøyten, påfør Zynrelef på vev inne i operasjonssåret som kan forårsake smerter.
3. Bruk en tilstrekkelig mengde til å dekke vevene. På små steder skal det påses at det ikke blir påført så mye at det kan komme ut av såret under lukking. Tørk av overflødig Zynrelef fra huden før eller under lukking av såret.



4. Påfør kun Zynrelief på vevslagene under innsnittet og ikke direkte på huden.
5. Den nødvendige mengden med Zynrelief avhenger av vevet som skal behandles på operasjonsstedet. Maksimalt dosevolum er ca. 14 ml. Zynrelief fordeles lett og dekker et stort område.
6. Zynrelief bryter ikke ned suturer. Når du knytter knuter med monofilamentsuturer kan kontakt med Zynrelief føre til at knuter løsner eller knyttes opp på grunn av viskositeten til Zynrelief. Minimer administrasjon av Zynrelief nær insisjonslinjen og tørk av overflødig Zynrelief fra huden før suturering. Tre eller flere knuter som ender i en flere kast-knute (f.eks. en kirurgs knute) anbefales med monofilamentsuturer. Overvei å bruke flettete eller piggete suturer, spesielt for lukking av dypere lag.

Destruering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for bupivakain/meloksikam, har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Basert på resultatene fra studien HTX-011-220 (som viser at bupivakain/meloksikam skilles ut i morsmelk i 6-8 dager), og informasjon om bruk under graviditet, basert på PRAC-råd for legemidler som inneholder NSAID (EMA/CMDh/642745/2022), anser PRAC i lys av tilgjengelige data om bruk av bupivakain/meloksikam under amming at produktinformasjonen bør styrkes tilsvarende. CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for bupivakain/meloksikam mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder bupivakain/meloksikam er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).