

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml roztwór na ranę o przedłużonym uwalnianiu

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml roztwór na ranę o przedłużonym uwalnianiu

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml roztwór na ranę o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 29,25 mg bupiwakainy i 0,88 mg meloksykamu.

Produkt leczniczy Zynrelef roztwór o przedłużonym uwalnianiu występuje w następujących dawkach:

- 60 mg/1,8 mg bupiwakainy/meloksykamu.
- 200 mg/6 mg bupiwakainy/meloksykamu.
- 400 mg/12 mg bupiwakainy/meloksykamu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór na ranę o przedłużonym uwalnianiu.

Przejrzysty, jasnożółty do żółtego, lepki płyn.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zynrelef jest wskazany w leczeniu somatycznego bólu pooperacyjnego pochodzącego z małych do średniej wielkości ran chirurgicznych u dorosłych (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Zynrelef należy podawać w sytuacjach, w których dostępny jest przeszkolony personel oraz sprzęt do szybkiego leczenia pacjentów wykazujących objawy toksycznego oddziaływania na układ nerwowy lub na serce.

Dawkowanie

Zalecana dawka zależy od wielkości operowanego miejsca i objętości wymaganej do pokrycia uszkodzonych tkanek, które mogłyby wyzwać ból. Należy upewnić się, że nie zastosowano nadmiernej ilości produktu, która mogłaby wyciec z operowanego miejsca podczas zamykania, zwłaszcza w przypadku małych ograniczonych obszarów chirurgicznych (patrz punkt 4.4).

Objętość do pobrania uwzględnia ilość zatrzymywaną w aplikatorze luer lock. Przykłady objętości do pobrania i dawki dostępnej do podania są następujące:

- bunionektomia – do 2,3 ml (60 mg/1,8 mg)
- otwarta operacja naprawcza przepukliny pachwinowej – do 10,5 ml (300 mg/9 mg)

Maksymalna dawka całkowita produktu leczniczego Zynrelef do podania nie może przekraczać 400 mg/12 mg (ok. 14 ml).

Stosowanie z innymi lekami znieczulającymi

W przypadku stosowania produktu leczniczego Zynrelef z innymi lekami znieczulającymi miejscowo należy uwzględnić całkowite narażenie na leki znieczulające miejscowo w ciągu 72 godzin. Łącznie nie można przekraczać maksymalnej podanej dawki bupiwakainy wynoszącej 400 mg/dobę.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Pacjentom w podeszłym wieku należy podawać mniejsze dawki, współmierne do ich wieku i stanu fizycznego. Ponieważ pacjenci w podeszłym wieku mogą mieć obniżoną czynność nerek, należy to uwzględnić podczas doboru dawki.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego Zynrelef u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (patrz punkt 5.2). Stosowanie produktu leczniczego Zynrelef jest przeciwwskazane u pacjentów niedializowanych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3), a stosowanie u pacjentów dializowanych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego Zynrelef u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Pacjentów należy monitorować w kierunku oznak pogorszenia czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i 5.2). Stosowanie produktu leczniczego Zynrelef jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Zynrelef u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doogniskowe.

Produkt leczniczy Zynrelef jest przeznaczony do zastosowania w operowanym miejscu.

Produkt leczniczy Zynrelef jest przeznaczony do podania jako jedna dawka.

Produkt leczniczy Zynrelef powinien być przygotowywany i podawany sterylnymi narzędziami dostarczonymi w zestawie zabiegowym (nakłuwacz do fiolek z odpowietrznikiem, strzykawka, aplikator luer lock). Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania podano w instrukcji użycia przez personel medyczny zamieszczonej w ulotce dołączonej do opakowania.

Produkt leczniczy Zynrelef należy podawać do operowanego miejsca po końcowym płukaniu i odessaniu oraz przed zaszyciem. Jeśli zabieg obejmował kilka warstw tkanek, roztwór należy podać po końcowym płukaniu i odessaniu każdej warstwy przed zamknięciem.

Produktu leczniczego Zynrelef się nie wstrzykuje, lecz należy go podawać bez igły do warstw tkanek pod nacięciem skóry. Roztworu nie należy stosować na skórę. Należy użyć ilość roztworu wystarczającą do pokrycia tkanek. Zetrzeć nadmiar produktu Zynrelef ze skóry przed lub w trakcie zamykania rany.

W przypadku wykonywania węzłów przy użyciu nici monofilamentowych styczność z produktem leczniczym Zynrelef może spowodować poluzowanie lub rozwiązanie się węzłów ze względu na lepkość produktu Zynrelef. Należy minimalizować stosowanie produktu leczniczego Zynrelef w pobliżu linii cięcia i wytrzeć jego nadmiar ze skóry przed założeniem szwów. W przypadku nici monofilamentowych zaleca się wykonać przynajmniej trzy (3) węzły zakończone kilkukrotnym

okręceniem (np. węzeł chirurgiczny). Należy rozważyć zastosowanie szwów plecionych albo kolczastych, zwłaszcza zamykania głębiej położonych warstw.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci ze stwierdzoną nadwrażliwością na jakiegokolwiek leki miejscowo znieczulające typu amidowego lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Meloksykamu nie wolno podawać pacjentom, u których stwierdzono objawy astmy, polipy nosa, obrzęk naczyniornowowy lub pokrzywkę po podaniu kwasu acetylosalicylowego lub innych NLPZ.
- Trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).
- Zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) (patrz punkt 4.4).
- Ciężka niewydolność serca (patrz punkt 4.4).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.4).
- Ciężka niewydolność nerek u pacjentów niedializowanych (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania w rozległych zabiegach chirurgicznych, w tym operacjach jamy brzusznej, naczyniowych i klatki piersiowej (patrz punkt 5.1). Nie zaleca się stosowania tego leku w poważnych zabiegach chirurgicznych.

Ogólnoustrojowe działanie toksyczne leków znieczulających miejscowo (ang. *local anaesthetic systemic toxicity*, LAST)

Ponieważ istnieje ryzyko wystąpienia zagrażających życiu działań niepożądanych po podaniu bupiwakainy, wszystkie produkty zawierające bupiwakainę należy podawać w sytuacjach, w których dostępny jest przeszkolony personel i sprzęt do szybkiego leczenia pacjentów wykazujących objawy toksycznego oddziaływania neurologicznego lub na serce.

Bupiwakaina może powodować ostre działanie toksyczne na ośrodkowy układ nerwowy i układ sercowo-naczyniowy, jeśli jest stosowana do zabiegów w znieczuleniu miejscowym, powodujących wysokie stężenie substancji czynnej we krwi. Zdarza się to zwłaszcza po nieumyślnym podaniu donaczyniowym lub wstrzyknięciu w obszary bardzo unaczynione. W powiązaniu z dużym stężeniem ogólnoustrojowym bupiwakainy zgłaszano występowanie komorowych zaburzeń rytmu serca, migotania komór, nagłej zapaści sercowo-naczyniowej i zgonu. Lekarz powinien podjąć konieczne środki ostrożności w celu uniknięcia ogólnoustrojowego działania toksycznego leków znieczulających miejscowo (patrz punkt 4.2).

Pacjenci wymagający szczególnej uwagi dla zmniejszenia ryzyka wystąpienia niebezpiecznych działań niepożądanych to m.in.:

- pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci w słabym stanie ogólnym, którym należy podawać mniejsze dawki, współmierne do ich stanu fizycznego.
- pacjenci z częściowym lub całkowitym blokiem serca ze względu na fakt, że leki znieczulające miejscowo mogą tłumić przewodnictwo serca.
- pacjenci z zaawansowaną chorobą wątroby lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Działanie toksyczne leków znieczulających miejscowo może się sumować i należy podawać je z zachowaniem ostrożności, łącznie z monitorowaniem pod kątem związanego z LAST działania na układ nerwowy i sercowo-naczyniowy.

Układ sercowo-naczyniowy

Badanie kliniczne i dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie niektórych NLPZ (zwłaszcza w dużych dawkach i długotrwale) może być powiązane z nieznacznie zwiększonym ryzykiem występowania tętniczych zdarzeń zakrzepowych (np. zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu). Brak wystarczających danych, aby wykluczyć takie ryzyko dla produktu leczniczego Zynrelef. Należy unikać stosowania produktu leczniczego Zynrelef u pacjentów z niedawno przebyłym zawałem mięśnia sercowego, chyba że oczekiwane korzyści przewyższają ryzyko nawrotu sercowo-naczyniowych zdarzeń zakrzepowych.

Pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem, zastoinową niewydolnością serca, rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą naczyniową mózgu można leczyć produktem leczniczym Zynrelef tylko po dokładnym rozważeniu.

Układ pokarmowy

Krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacje przewodu pokarmowego, które mogą zakończyć się zgonem, zgłaszano dla wszystkich NLPZ w każdym momencie leczenia, z objawami ostrzegawczymi lub poważnymi zdarzeniami żołądkowo-jelitowymi w wywiadzie, lub bez nich. Ponieważ produkt leczniczy Zynrelef zawiera meloksykam, który jest NLPZ, personel medyczny powinien zachować czujność i obserwować pacjenta pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych owrzodzenia i krwawienia z przewodu pokarmowego. W razie podejrzenia poważnego działania niepożądanego ze strony przewodu pokarmowego należy szybko przeprowadzić ocenę i rozpocząć leczenie.

Ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji przewodu pokarmowego jest większe wraz ze zwiększaniem dawki NLPZ u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie i u pacjentów w podeszłym wieku. U tych pacjentów oraz u pacjentów wymagających jednoczesnego stosowania małych dawek kwasu acetylosalicylowego lub innych substancji czynnych mogących zwiększać ryzyko ze strony przewodu pokarmowego, należy rozważyć leczenie skojarzone z osłonowymi produktami leczniczymi (np. mizoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej) (patrz poniżej i punkt 4.5).

Pacjentów z działaniem toksycznym ze strony układu pokarmowego w wywiadzie, zwłaszcza w podeszłym wieku, należy poinformować, aby zgłaszali wszelkie nietypowe objawy ze strony układu pokarmowego (zwłaszcza krwawienie z przewodu pokarmowego).

Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzenia lub krwawienia, takie jak heparyna, leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, lub inne NLPZ, w tym kwas acetylosalicylowy podawany w dawkach przeciwzapalnych (≥ 1 g jako dawka jednorazowa lub ≥ 3 g jako całkowita dawka dobową) (patrz punkt 4.5).

Poważne reakcje skórne

Podczas stosowania meloksykamu zgłaszano zagrażające życiu reakcje skórne (zespół Stevensa-Johnsona [ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS] i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka [ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN]. Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych i ściśle monitorować w kierunku reakcji skórnych. Największe ryzyko wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona lub TEN występuje w pierwszych tygodniach leczenia. Jeśli podczas stosowania meloksykamu u pacjenta wystąpił zespół Stevensa-Johnsona lub TEN, w żadnym momencie nie wolno podawać temu pacjentowi produktu leczniczego Zynrelef.

Monitorowanie czynności wątroby i nerek

Dla meloksykamu zgłaszano sporadyczne zwiększenie aktywności transaminaz w surowicy, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy lub innych parametrów czynności wątroby, jak również zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy i stężenia azotu mocznikowego we krwi oraz inne zaburzenia wyników badań laboratoryjnych. Większość tych przypadków obejmowała przemijające

i nieznaczne nieprawidłowości. Pacjentów należy monitorować w kierunku oznak pogorszenia czynności wątroby lub nerek.

Toksyczne działanie na nerki i zaburzenia czynności nerek

Toksyczne działanie na nerki obserwowano u pacjentów, u których prostaglandyny nerkowe odgrywają rolę wyrównawczą w utrzymywaniu perfuzji nerek. U tych pacjentów podawanie NLPZ może spowodować zależne od dawki zmniejszenie tworzenia prostaglandyn oraz wtórnie zmniejszenie przepływu krwi przez nerki, co może przyspieszać jawną dekompensację nerek. Największe ryzyko wystąpienia tej reakcji dotyczy pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zespołem nerczycowym, nefropatią toczniową, odwodnieniem, hipowolemią, niewydolnością serca, ciężkim upośledzeniem czynności wątroby, pacjentów przyjmujących leki moczopędne, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) lub antagonistów angiotensyny-II oraz osób w podeszłym wieku.

Czynność nerek należy monitorować u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, niewydolnością serca, odwodnieniem lub hipowolemią po podaniu produktu leczniczego Zynrelef.

Działanie meloksykamu na nerki może przyspieszać rozwój niewydolności nerek u pacjentów z uprzednio występującą chorobą nerek.

Brak dostępnych informacji z kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stosowania meloksykamu u pacjentów z zaawansowaną chorobą nerek. Niektóre metabolity meloksykamu są wydalone przez nerki, dlatego stosowanie produktu leczniczego Zynrelef nie jest zalecane u pacjentów z dializowanymi ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, chyba że oczekiwane korzyści przewyższają ryzyko pogorszenia się czynności nerek. Produkt leczniczy Zynrelef jest przeciwwskazany u pacjentów niedializowanych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ bupiwakaina jest metabolizowana przez wątrobę, duże dawki należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z chorobą wątroby. Pacjenci z ciężką chorobą wątroby są bardziej zagrożeni wystąpieniem toksycznego stężenia w osoczu, ze względu na swą niezdolność do prawidłowego metabolizowania leków miejscowo znieczulających. Stosowanie produktu leczniczego Zynrelef jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Hiperkaliemia

Dla meloksykamu zgłaszano występowanie zwiększenia stężenia potasu w surowicy, w tym hiperkaliemię, u pacjentów z cukrzycą lub otrzymujących jednocześnie leczenie o znanym działaniu zwiększającym stężenie potasu. Produkt leczniczy Zynrelef można stosować u pacjentów z hiperkaliemią tylko wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko.

Chondroliza

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki chondrolizy u pacjentów otrzymujących pooperacyjnie dostawowo ciągłą infuzję leków miejscowo znieczulających. Większość zgłoszonych przypadków chondrolizy obejmowała staw ramienny. Ze względu na wielorakie czynniki sprzyjające oraz niespójność w piśmiennictwie naukowym w odniesieniu do mechanizmu działania, nie ustalono jeszcze związku przyczynowego. Należy unikać ciągłej infuzji dostawowej produktu leczniczego Zynrelef.

Zaburzenia gojenia się ran

Zaburzenia gojenia się ran obserwowano u pacjentów po bunionektomii (patrz punkt 4.8). W przypadku małych, ograniczonych przestrzeni chirurgicznych należy unikać podawania nadmiernej ilości produktu (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Bupiwakaina

Bupiwakainę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inne leki znieczulające miejscowo lub substancje czynne strukturalnie podobne do leków znieczulających miejscowo o budowie amidowej, np. określone leki przeciwaritmiczne, takie jak lidokaina i meksyletyna, ponieważ ogólnoustrojowe działania toksyczne mogą się sumować (patrz punkt 4.4).

Meloksykam

Inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II

NLPZ mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub beta-blokerów (w tym propranololu).

U pacjentów w podeszłym wieku, ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (w tym leczonych diuretycznie) lub z zaburzeniami czynności nerek podawanie jednego z NLPZ z inhibitorami ACE lub antagonistami receptora angiotensyny II może prowadzić do pogorszenia czynności nerek, w tym do ostrej niewydolności nerek, która jest zazwyczaj przemijająca.

Pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, antagonistów angiotensyny-II lub beta-blokery należy monitorować po leczeniu produktem leczniczym Zynrelef w celu zapewnienia, że uzyskane jest żądane ciśnienie krwi. Pacjentów w podeszłym wieku, ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową lub zaburzeniami czynności nerek należy monitorować w kierunku oznak pogorszenia czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Leki moczopędne

Pacjentów otrzymujących leki moczopędne należy monitorować po leczeniu produktem leczniczym Zynrelef w kierunku oznak pogorszenia czynności nerek, poza sprawdzaniem, czy zapewniona jest skuteczność diuretyczna, w tym działania przeciwnadciśnieniowe.

Lit

Zgłaszano zwiększenie stężenia litu we krwi pod wpływem NLPZ (poprzez zmniejszone wydalanie litu przez nerki), które może osiągać wartości toksyczne. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i NLPZ. Jeśli stosowanie produktu leczniczego Zynrelef z litem wydaje się konieczne, pacjenci powinni być monitorowani w kierunku oznak działania toksycznego litu po leczeniu produktem leczniczym Zynrelef.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Zynrelef u kobiet w okresie ciąży.

Bupiwakaina

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania bupiwakainy u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały mniejszą przeżywalność noworodków i działanie toksyczne na zarodek (patrz punkt 5.3).

Meloksykam

Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na ciążę i (lub) rozwój zarodka/płod. Dane z badań epidemiologicznych sugerują zwiększone ryzyko poronienia oraz powstania wad rozwojowych serca i wytrzewienia jelit po zastosowaniu inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży. Bezwzględne ryzyko powstania wad rozwojowych układu sercowo-naczyniowego wzrosło od wartości poniżej 1% do ok. 1,5%. Uważa się, że ryzyko wzrasta wraz z dawką i czasem trwania leczenia. U zwierząt wykazano, że podawanie inhibitora syntezy

prostaglandyn prowadzi do zwiększenia częstości utrat ciąży przed i po zagnieżdżeniu zarodka oraz zwiększenia śmiertelności zarodków i płodów. U zwierząt, którym podawano inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy, zgłaszano ponadto zwiększenie częstości występowania różnych wad rozwojowych, w tym w obrębie układu sercowo-naczyniowego.

Począwszy od 20. tygodnia ciąży meloksykam zawarty w produkcie leczniczym Zynrelef może powodować małowodzie wynikające z zaburzeń czynności nerek u płodu. Może to wystąpić krótko po leczeniu i jest zazwyczaj przemijające. Ponadto po leczeniu meloksykalem w drugim trymestrze ciąży zgłaszano zwężenie przewodu tętniczego, które w większości przypadków ustępowało po przerwaniu leczenia. Dlatego podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży nie należy stosować produktu leczniczego Zynrelef, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeżeli produkt leczniczy Zynrelef jest stosowany u kobiety starającej się zajść w ciążę lub będącej w pierwszym lub drugim trymestrze ciąży, dawkę należy utrzymywać na jak najniższym poziomie. Należy rozważyć prenatalne monitorowanie pod kątem małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego przez kilka dni po narażeniu na produkt leczniczy Zynrelef, począwszy od 20. tygodnia ciąży.

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą narażać płód na następujące działania:

- toksyczne działanie na serce i płuca (z przedwczesnym zwężeniem/zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym).
- Zaburzenia czynności nerek (patrz wyżej).

Po zakończeniu ciąży mogą narażać matkę i noworodka na następujące działania:

- ewentualne wydłużenie czasu krwawienia, działanie antyagregacyjne, co może wystąpić nawet po bardzo małych dawkach.
- zahamowanie skurczów macicy, prowadzące do opóźnienia lub wydłużenia porodu.

W rezultacie, ze względu na zawartość meloksykamu produkt leczniczy Zynrelef jest przeciwwskazany do stosowania w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Bupiwakaina i meloksykam przenikają do mleka ludzkiego w niewielkich ilościach. Na podstawie badania klinicznego całkowita szacowana średnia dawka dla niemowląt bupiwakainy i meloksykamu z mleka matki wyniosłaby w przybliżeniu odpowiednio 0,3% i 1,0% dawki podanej matce skorygowanej według masy ciała.

Jednakże ponieważ wpływ narażenia na produkt leczniczy Zynrelef u nowonarodzonych dzieci / niemowląt nie jest znany, należy podjąć decyzję, czy ma być rozpoczęte czy przerwane karmienie piersią, uwzględniając korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka i korzyści wynikające ze stosowania produktu leczniczego Zynrelef dla kobiety.

Płodność

Nie przeprowadzono badań oceniających działanie produktu leczniczego Zynrelef na płodność mężczyzn i kobiet.

Stosowanie meloksykamu może wpływać niekorzystnie na płodność kobiet próbujących zajść w ciążę. U kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub u których przeprowadzane są badania w związku z niepłodnością, produkt leczniczy Zynrelef można stosować tylko wtedy, jeśli korzyści przewyższają ryzyko.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Bupiwakaina wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Produkt leczniczy Zynrelef może wywierać bardzo łagodny wpływ na funkcje umysłowe i koordynację, nawet przy braku jawnego działania toksycznego na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), i mogą tymczasowo upośledzać zdolność do lokomocji i czujność.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszym działaniem niepożądanym były zawroty głowy (15,1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane ustalono na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i przedstawiono je według układów narządowych i częstości występowania w tabeli 1 poniżej. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania działań niepożądanych jest sklasyfikowana według następujących kategorii: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Tabela 1: Działania niepożądane zgłaszane dla produktu leczniczego Zynrelef

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Zaburzenia smaku
Zaburzenia serca		Bradykardia
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Nieprawidłowy zapach skóry
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zapalenie tkanki łącznej Zaburzenia gojenia* Reakcja w miejscu podania Obrzęk w miejscu podania Rumień w miejscu podania Obrzęk obwodowy

* Zaburzenie gojenia się ran, w tym rozcięcie się rany, obserwowano u pacjentów po bunionektomii (model operacji z małą, ograniczoną przestrzenią dostępną do zastosowania produktu).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Bupiwakaina

Niezamierzone wstrzyknięcie donaczyniowe bupiwakainy może spowodować natychmiastowe (w ciągu sekund do kilku minut) ogólnoustrojowe reakcje toksyczne. W razie przedawkowania toksyczność ogólnoustrojowa występuje później (15-60 minut od wstrzyknięcia) z powodu wolniejszego zwiększenia stężenia we krwi leku znieczulającego miejscowo.

Ostra toksyczność ogólnoustrojowa

Ogólnoustrojowe reakcje toksyczne obejmują głównie OUN i układ sercowo-naczyniowy.

Działanie toksyczne na ośrodkowy układ nerwowy

Działanie toksyczne na OUN jest stopniową odpowiedzią z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi o coraz większym nasileniu. Pierwszymi objawami są zazwyczaj parestezje wokół ust, drętwienie języka, uczucie pustki w głowie, przeculica słuchowa, szumy uszne i zaburzenia widzenia. Dyzartria, drżenie mięśni lub drgawki są bardziej poważne i poprzedzają wystąpienie uogólnionych drgawek. Objawów tych nie wolno pomylić z zachowaniem neurotycznym. Następnie może dojść do utraty przytomności i drgawek typu *grand mal*, które mogą trwać od kilku sekund do kilku minut. Hipoksja i hiperkapnia występują szybko po drgawkach z powodu zwiększenia aktywności mięśniowej, razem z zaburzeniami oddychania i ewentualną utratą działających dróg oddechowych. W ciężkich przypadkach może wystąpić bezdech. Kwasica, hiperkaliemia i hipoksja zwiększają i wydłużają działanie toksyczne leków znieczulających miejscowo.

Powrót do stanu wyjściowego następuje wskutek redystrybucji leku znieczulającego miejscowo z ośrodkowego układu nerwowego i następnie metabolizmu i wydalenia. Poprawa może być szybka, chyba że wstrzyknięto duże ilości bupiwakainy.

Działanie toksyczne na układ sercowo-naczyniowy

W ciężkich przypadkach można zaobserwować działanie toksyczne na układ sercowo-naczyniowy, zazwyczaj poprzedzone przez objawy toksycznego działania na ośrodkowy układ nerwowy. U pacjentów w silnej sedacji lub otrzymujących znieczulenie ogólne mogą nie występować objawy poprzedzające ze strony OUN. Niedociśnienie, bradykardia, zaburzenia rytmu serca, a nawet zatrzymanie czynności serca mogą wystąpić wskutek dużego ogólnoustrojowego stężenia leków znieczulających miejscowo. W rzadkich przypadkach zatrzymanie czynności serca występowało bez objawów zapowiadających ze strony OUN.

Leczenie ostrej toksyczności

W razie wystąpienia objawów ostrej toksyczności ogólnoustrojowej należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Zynrelef.

Po wystąpieniu pierwszych oznak toksyczności należy podać tlen.

Pierwszym krokiem w leczeniu drgawek, jak również niedostatecznej wentylacji lub bezdechu, jest natychmiastowe poświęcenie uwagi utrzymaniu drożności dróg oddechowych oraz wspomaganą lub kontrolowaną wentylacją tlenem i systemem doprowadzającym, umożliwiającym natychmiastowe utrzymanie dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych przez maskę. Natychmiast po wdrożeniu tych działań wspomagających oddychanie należy ocenić krążenie, pamiętając, że produkty lecznicze stosowane w leczeniu drgawek czasami powodują depresję krążeniową, kiedy są podane dożylnie. Jeśli drgawki nadal się utrzymują mimo odpowiedniego wspomaganie oddychania, a stan krążenia na to pozwala, można podać dożylnie w małych przyrostach dawki barbituranów o bardzo krótkim czasie działania (takich jak tiopental lub tiamylal) lub benzodiazepin (takich jak diazepam). Przed zastosowaniem leków znieczulających lekarz powinien być zaznajomiony z tymi przeciwdrgawkowymi produktami leczniczymi. Leczenie wspomagające depresji krążeniowej może wymagać podania płynów dożylnych i, w stosownych przypadkach, leku wazopresyjnego w zależności od sytuacji klinicznej (takiego jak efedryna do wzmocnienia siły skurczu mięśnia sercowego).

Jeśli drgawki i depresja sercowo-naczyniowa nie będą leczone natychmiast, mogą prowadzić do hipoksji, kwasicy, bradykardii, zaburzeń rytmu serca i zatrzymania akcji serca. W razie zatrzymania akcji serca, należy wdrożyć standardowe sercowo-naczyniowe zabiegi resuscytacyjne.

Po początkowym podaniu tlenu przez maskę może być wskazana intubacja dotchawicza, przy użyciu produktów leczniczych i technik znanych lekarzowi, w razie wystąpienia trudności z utrzymaniem drożności dróg oddechowych lub jeśli wskazane jest długotrwałe wspomaganie oddechu (wentylacja wspomaganą lub kontrolowaną).

Meloksykam

Doświadczenie dotyczące przedawkowania meloksykamu jest ograniczone.

Objawy po ostrym przedawkowaniu NLPZ zazwyczaj ograniczają się do apatii, senności, nudności, wymiotów i bólu nadbrzusza, co na ogół ustępuje po wdrożeniu leczenia wspomagającego. Może wystąpić krwawienie z układu pokarmowego. Po przedawkowaniu mogą wystąpić reakcje rzekomoanafilaktyczne.

Po przedawkowaniu produktu leczniczego Zynrelef należy zastosować u pacjentów leczenie objawowe i wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki znieczulające, leki do znieczulenia miejscowego (amidy), kod ATC: jeszcze nieprzydzielony

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Zynrelef jest skojarzeniem bupiwakainy i meloksykamu w stałej dawce, o przedłużonym uwalnianiu. Przez około 72 godziny po zastosowaniu produktu leczniczego Zynrelef w operowanym miejscu uwalnia on bupiwakainę i meloksykam, które są następnie wchłaniane przez otaczające tkanki. Uważa się, że meloksykam kontroluje stan zapalny tkanek, normalizując tym samym wartość pH i nasilając działanie bupiwakainy, prowadząc do zwiększenia działania przeciwbólowego.

Bupiwakaina jest lekiem znieczulającym miejscowo o budowie amidowej i o działaniu znieczulającym i przeciwbólowym. W dużych dawkach powoduje znieczulenie chirurgiczne, natomiast w mniejszych dawkach powoduje blokadę czuciową (zniesienie czucia bólu) z mniej nasiloną blokadą ruchową.

Meloksykam jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ) z grupy oksykamów, o właściwościach przeciwzapalnych, przeciwbólowych i przeciwgorączkowych. Dokładny mechanizm działania jest nadal nieznany. Meloksykam hamuje biosyntezę prostaglandyn, znanych mediatorów stanu zapalnego.

Działanie farmakodynamiczne

Bupiwakaina

Bupiwakaina powoduje odwracalną blokadę rozchodzenia się impulsów wzdłuż włókien nerwowych, zapobiegając przemieszczaniu się jonów sodu przez błonę komórkową do wnętrza neuronów włókien nerwowych. Uważa się, że kanały sodowe błony komórkowej neuronu są receptorami dla cząsteczek leków znieczulających miejscowo.

Leki znieczulające miejscowo mogą mieć podobne działanie na inne pobudliwe błony komórkowe, np. w mózgu i mięśniu sercowym. Jeśli nadmierne ilości substancji czynnej dostaną się do krążenia ustrojowego, mogą wystąpić objawy przedmiotowe i podmiotowe działania toksycznego ze strony ośrodkowego układu nerwowego i układu krążenia.

Działanie toksyczne na ośrodkowy układ nerwowy (patrz punkt 4.9) zazwyczaj poprzedza objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego, ponieważ działanie toksyczne na ośrodkowy układ nerwowy występuje przy mniejszym stężeniu produktu w osoczu. Bezpośrednie działanie leków znieczulających miejscowo na serce obejmuje wolne przewodnictwo, ujemny inotropizm i ostatecznie zatrzymanie akcji serca.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu leczniczego Zynrelef oceniano w 2 wieloośrodkowych badaniach klinicznych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, w grupach równoległych, z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną i placebo.

Badanie 301 (bunionektomia)

Łącznie 412 pacjentów, poddanych jednostronnej bunionektomii z osteotomią i utrwaleniem lidokainowym blokiem Mayo, przydzielono losowo do 1 z następujących 3 grup terapeutycznych w proporcjach 3:3:2 (odpowiednio): Zynrelef 60 mg/1,8 mg, bupiwakainy chlorowodorek 50 mg lub roztwór soli fizjologicznej jako placebo. Średni wiek pacjentów wynosił 47 lat (zakres 18-77 lat), pacjenci byli głównie płci żeńskiej (86%). Produkt leczniczy Zynrelef podano bezpośrednio w operowane miejsce pod koniec zabiegu, po końcowym płukaniu i odessaniu, ale przed zamknięciem. Bupiwakainy chlorowodorek i placebo w postaci roztworu soli fizjologicznej podano odpowiednio we wstrzyknięciu i wkropleniu. Pacjenci oceniali nasilenie bólu na skali numerycznej (ang. *numeric rating scale*, NRS) od 0 do 10, do 72 godzin po podaniu dawki. Po zabiegu nie było ustalonego schematu stosowania leków przeciwbólowych, jednak pacjenci mogli przyjmować doraźne produkty lecznicze zgodnie z potrzebą (10 mg oksykodonu doustnie co 4 godziny, 10 mg morfiny iv. co 2 godziny i (lub) 1 000 paracetamolu doustnie co 6 godzin).

Wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego i wszystkich 4 drugorzędowych punktów końcowych były pozytywne. Produkt leczniczy Zynrelef znacznie zmniejszył średni AUC nasilenia bólu NRS-A z działaniem do 72 godzin po zabiegu w porównaniu z placebo w postaci roztworu soli fizjologicznej (pierwszorzędowy punkt końcowy) i bupiwakainy HCl (ryc. 1). Produkt leczniczy Zynrelef pozwolił również znacznie zmniejszyć przyjmowanie opioidów i znacznie zwiększył odsetek osób niewymagających stosowania doraźnych leków opioidowych (byli „bez opioidów”) (tabela 2).

Ryc. 1: Średnie nasilenie bólu w ciągu 72 godzin w badaniu 301 (bunionektomia)

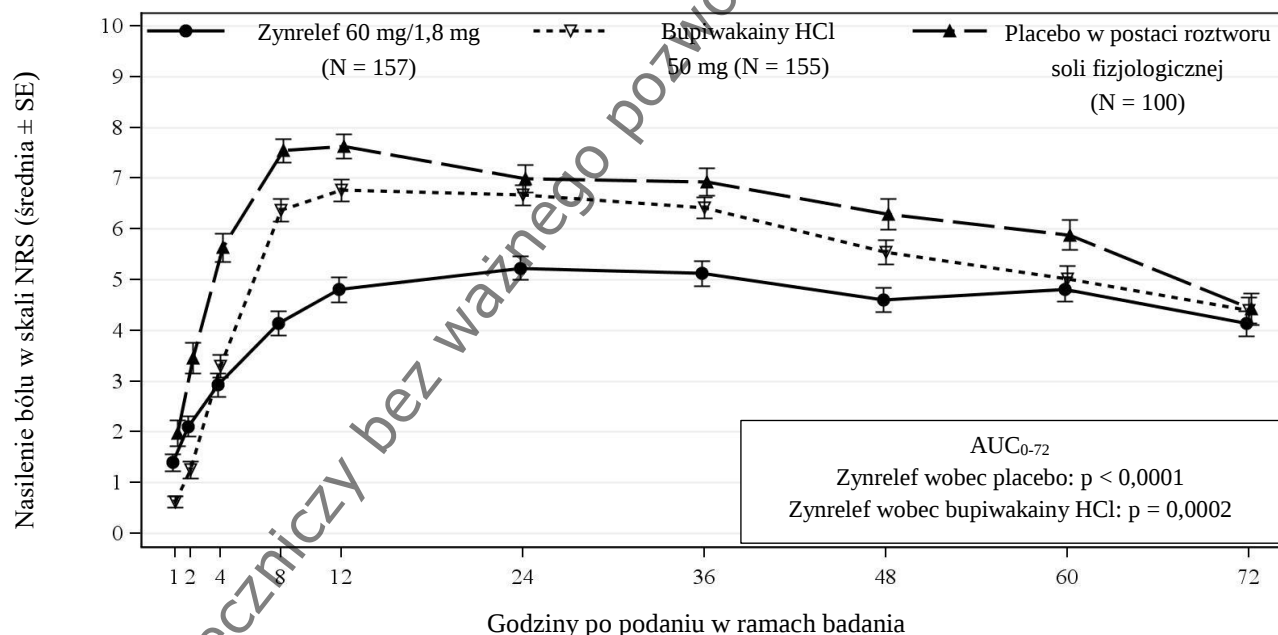


Tabela 2: Stosowanie opioidów w ciągu 72 godzin w badaniu 301 (bunionektomia)

		Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 157)	Bupiwakainy chlorowodorek 50 mg (N = 155)	Placebo w postaci roztworu soli fizjologicznej (N = 100)
Całkowite użycie opiodów^a 0-72 godzin	Mediana	13	18	25
	wartość p wobec placebo (roztwór soli fizjologicznej)	<0,0001		
	wartość p wobec chlorowodorku bupiwakainy	0,0022		
Bez opiodów 0-72 godziny	n (%)	45 (29%)	17 (11%)	2 (2%)
	wartość p wobec placebo (roztwór soli fizjologicznej)	<0,0001		
	wartość p wobec chlorowodorku bupiwakainy	0,0001		

^a W równoważnikach miligramów morfiny dożylniej (IV MME).

Badanie 302 (operacja naprawcza przepukliny pachwinowej)

Łącznie 418 pacjentów, poddanych otwartej operacji naprawczej przepukliny pachwinowej z wykorzystaniem siatki w znieczuleniu ogólnym, przydzielono losowo do 1 z następujących 3 grup terapeutycznych w proporcjach 2:2:1 (odpowiednio): Zynrelef 300 mg/9 mg, bupiwakainy chlorowodorek 75 mg lub placebo w postaci roztworu soli fizjologicznej. Średni wiek pacjentów wynosił 49 lat (zakres 18-83 lat), pacjenci byli głównie płci męskiej (94%). Produkt leczniczy Zynrelef podano bezpośrednio w operowane miejsce pod koniec zabiegu, po płukaniu i odessaniu każdej warstwy powięzi, ale przed zamknięciem. Bupiwakainy chlorowodorek i placebo w postaci roztworu soli fizjologicznej podano odpowiednio we wstrzyknięciu i wkropleniu. Pacjenci oceniali nasilenie bólu na skali NRS od 0 do 10, do 72 godzin po podaniu dawki. Po zabiegu nie było ustalonego schematu stosowania leków przeciwbólowych, jednak pacjenci mogli przyjmować doraźny produkt leczniczy zgodnie z potrzebą (10 mg oksykodonu doustnie co 4 godziny, 10 mg morfiny iv. co 2 godziny i (lub) 1 000 paracetamolu doustnie co 6 godzin).

Wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego i wszystkich 4 drugorzędowych punktów końcowych były pozytywne. Produkt leczniczy Zynrelef znacznie zmniejszył średni AUC nasilenia bólu NRS-A z działaniem do 72 godzin po zabiegu w porównaniu z placebo w postaci roztworu soli fizjologicznej (pierwszorzędowy punkt końcowy) i bupiwakainy HCl (ryc. 2). Produkt leczniczy Zynrelef pozwolił również znacznie zmniejszyć przyjmowanie opioidów i znacznie zwiększył odsetek osób, które były „bez opioidów” (tabela 3).

Ryc. 2: Średnie nasilenie bólu (NRS) w ciągu 72 godzin w badaniu 302 (herniorafia)

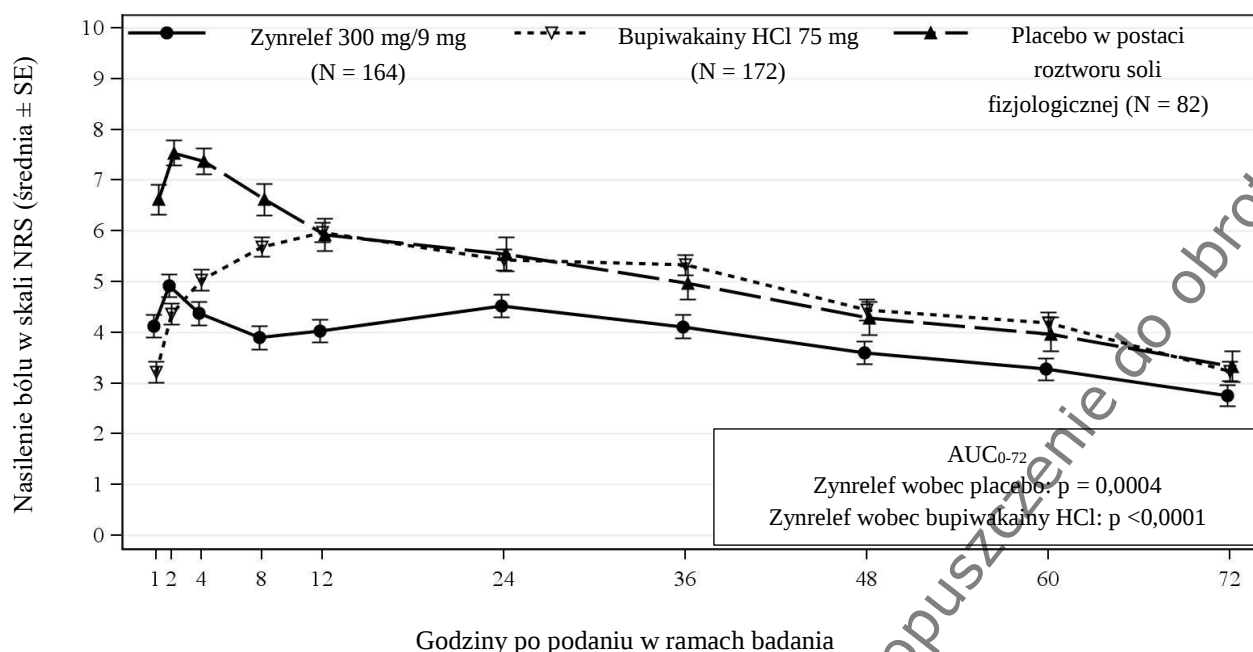


Tabela 3: Stosowanie opioidów w ciągu 72 godzin w badaniu 302 (herniorafia)

		Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 164)	Bupiwakainy chlorowodorek 75 mg (N = 172)	Placebo (roztwór soli fizjologicznej (N = 82)
Całkowite użycie opiodów^a 0-72 godzin	Mediana	0	7	11
	wartość p wobec placebo (roztwór soli fizjologicznej)	0,0001		
	wartość p wobec bupiwakainy chlorowodorku	0,0240		
Bez opiodów 0-72 godziny	n (%)	84 (51%)	69 (40%)	18 (22%)
	wartość p wobec placebo (roztwór soli fizjologicznej)	<0,0001		
	wartość p wobec bupiwakainy chlorowodorku	0,0486		

^a W równoważnikach miligramów morfiny dożylniej (IV MME).

Zabiegi chirurgiczne nieoceniane z produktem leczniczym Zynrelef

Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu Zynrelef w większych zabiegach chirurgicznych, w tym operacjach jamy brzusznej, naczyniowych i klatki piersiowej (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Zynrelef w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu ostrego bólu pooperacyjnego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po zastosowaniu miejscowym produktu leczniczego Zynrelef w operowanym miejscu dochodzi do wykrywalnego ogólnoustrojowego poziomu bupiwakainy w osoczu przez 72 godziny, a meloksykamu przez 120 godzin. Ogólnoustrojowy poziom bupiwakainy w osoczu po zastosowaniu produktu leczniczego Zynrelef jest powiązany ze skutecznością.

Wchłanianie

Produkt leczniczy Zynrelef to bupiwakaina i meloksykam w postaci o przedłużonym uwalnianiu, wykorzystujący polimerowy system dostarczania leku. Po zastosowaniu jednej dawki produktu leczniczego Zynrelef bupiwakaina i meloksykam są jednocześnie uwalniane z polimeru przez około 3 dni.

Parametry farmakokinetyczne bupiwakainy i meloksykamu w produkcie leczniczym Zynrelef oceniano po wielu zabiegach chirurgicznych.

Statystykę opisową parametrów farmakokinetycznych reprezentatywnych dawek produktu leczniczego Zynrelef w każdym badaniu przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4: Podsumowanie parametrów farmakokinetycznych bupiwakainy i meloksykamu po podaniu pojedynczych dawek produktu leczniczego Zynrelef

Substancja czynna	Parametr	Bunionektomia: Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 17)	Herniorafia: Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 16)
Bupiwakaina	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)
Meloksykam	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 (NC ^a)

AUC = pole pod krzywą; NC = nie obliczano.

Uwaga: Średnia arytmetyczna (odchylenie standardowe), z wyjątkiem t_{max}, gdzie jest to mediana (zakres). Dawki produktu leczniczego Zynrelef przedstawiono jako dawkę bupiwakainy (mg)/dawkę meloksykamu (mg).

^a Końcowa faza eliminacji nie była ujęta dla wystarczającej liczby pacjentów; SD nie było obliczone.

Dystrybucja

Po uwolnieniu bupiwakainy i meloksykamu z produktu leczniczego Zynrelef i wchłonięciu ogólnoustrojowym spodziewane jest, że dystrybucja bupiwakainy i meloksykamu będzie taka sama jak w przypadku każdej postaci roztworu bupiwakainy chlorowodorku lub postaci doustnej meloksykamu.

Bupiwakaina

Całkowity klirens bupiwakainy w osoczu wynosi 0,58 l/min, objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 73 l, a współczynnik pośredniej ekstrakcji wątrobowej 0,38 po podaniu dożylnym. Wiąże się głównie z kwaśną alfa-1-glikoproteiną przy stopniu wiązania z białkami osocza wynoszącym 96%.

Meloksykam

Meloksykam wiąże się w bardzo dużym stopniu z białkami osocza, głównie z albuminą (99%). Meloksykam przenika do mazi stawowej, osiągając stężenie równe około połowie stężenia w osoczu. Objętość dystrybucji jest mała, średnio 11 l. Zmienność międzyosobnicza jest rzędu 30-40%.

Metabolizm

Bupiwakaina

Bupiwakaina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie, głównie na drodze hydroksylacji aromatycznej do 4-hydroksybupiwakainy oraz na drodze N-dealkilacji do pipekoloksylidyny (PPX).

Mediatorem obu procesów jest cytochrom P450 (CYP) 3A4. Stężenie PPX i 4-hydroksybupiwakainy w osoczu po podaniu bupiwakainy jest małe w porównaniu do stężenia macierzystego produktu leczniczego. Metabolity mają aktywność farmakologiczną mniejszą niż bupiwakaina.

Meloksykam

Meloksykam podlega rozległej biotransformacji w wątrobie. W moczu zidentyfikowano cztery różne metabolity meloksykamu, które nie wykazują aktywności farmakodynamicznej. Główny metabolit, 5'-karboksymeloksykam (60% dawki), powstaje poprzez utlenianie metabolitu pośredniego, 5'-hydroksymetylomeloksykamu, który jest również wydalany w mniejszym stopniu (9% dawki). Badania *in vitro* sugerują, że izoenzym CYP2C9 odgrywa ważną rolę w tym szlaku metabolicznym, z niewielkim udziałem izoenzymu CYP3A4. Aktywność peroksydazy pacjenta odpowiada prawdopodobnie za powstanie dwóch pozostałych metabolitów, które stanowią odpowiednio 16% i 4% podanej dawki.

Eliminacja

Po uwolnieniu bupiwakainy i meloksykamu z produktu leczniczego Zynrelef i wchłonięciu ogólnoustrojowym spodziewane jest, że ich wydalanie będzie takie same, jak w przypadku innych postaci roztworu bupiwakainy chlorowodoru lub postaci doustnych meloksykamu.

Bupiwakaina

Około 1% bupiwakainy jest wydalone z moczem w postaci niezmiennego leku w ciągu 24 godzin i około 5% w postaci PPX. Średni pozorny końcowy okres półtrwania ($t_{1/2}$) bupiwakainy z produktu leczniczego Zynrelef wynosi około 14-15 godzin.

Meloksykam

Meloksykam jest wydalany głównie w postaci metabolitów i występuje w równych proporcjach w moczu i kale. Mniej niż 5% dawki dobowej jest wydalone w postaci niezmiennego z kałem, podczas gdy tylko śladowe ilości związku macierzystego są wydalone w moczu. Średni pozorny końcowy okres półtrwania ($t_{1/2}$) meloksykamu z produktu leczniczego Zynrelef wynosi około 22-25 godzin. Całkowity klirens w osoczu wynosi średnio 8 ml/min.

Specjalne grupy pacjentów

Po uwolnieniu bupiwakainy i meloksykamu z produktu leczniczego Zynrelef i wchłonięciu ogólnoustrojowym spodziewane jest, że wpływ zaburzeń czynności wątroby i nerek będzie taki sam jak w przypadku innych postaci bupiwakainy i meloksykamu.

Zaburzenia czynności wątroby/nerek

Klirens bupiwakainy jest zależny prawie w całości od metabolizmu wątrobowego i jest bardziej wrażliwy na zmiany aktywności wewnętrznych enzymów wątrobowych niż na przepływ wątrobowy.

Ani zaburzenia czynności wątroby, ani łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie wywierają istotnego wpływu na farmakokinetykę meloksykamu. W przypadku ciężkiej niewydolności nerek zwiększenie objętości dystrybucji może prowadzić do większego stężenia wolnego meloksykamu (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Po podaniu doustnym meloksykamu średni klirens osoczowy w stanie stacjonarnym u osób w podeszłym wieku był nieznacznie mniejszy niż zgłaszany dla młodszych osób.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dotyczące produktu leczniczego Zynrelef, bupiwakainy lub meloksykamu, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności ogólnej i toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie znaleziono dowodów na działanie mutagenne meloksykamu ani *in vitro*, ani *in vivo*. Nie stwierdzono ryzyka rakotwórczości u szczurów i myszy dla dawek znacznie większych niż stosowane klinicznie. Nie prowadzono długookresowych badań na zwierzętach, oceniających potencjalne własności mutagenne i rakotwórcze produktu leczniczego Zynrelef i bupiwakainy.

Bupiwakaina przenika przez łożysko. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję zaobserwowano mniejszą przeżywalność potomstwa szczurów i śmiertelność zarodków u królików dla dawek bupiwakainy, które wynosiły 1,9- do 2,1-krotności maksymalnej zalecanej dawki dobowej produktu leczniczego Zynrelef u ludzi (na podstawie powierzchni ciała przy użyciu maksymalnego dobowego narażenia u osoby o masie ciała 60 kg). Badanie bupiwakainy przeprowadzane na małpach z gatunku *Rhesus* sugerowało zmianę zachowania pourodzeniowego po narażeniu na bupiwakainę podczas porodu.

Badania dotyczące wpływu doustnego meloksykamu na rozrodczość, przeprowadzane na szczurach, wykazały zmniejszenie liczby owulacji i zahamowanie implantacji zarodka w jamie macicy oraz działanie toksyczne na zarodek (zwiększenie resorpcji) na poziomie dawek toksycznych dla matki wynoszących 1 mg/kg i więcej. Badania toksycznego wpływu na rozrodczość u szczurów i królików nie wykazały teratogenności dla dawek doustnych wynoszących do 4 mg/kg u szczurów i 80 mg/kg u królików. Te poziomy bez obserwowanego wpływu przekraczały maksymalne dobowe narażenie na meloksykam w produkcie leczniczym Zynrelef o współczynnik 7,4- i 295-krotności (na podstawie powierzchni ciała przy użyciu maksymalnego dobowego narażenia u osoby o masie ciała 60 kg). Opisano działania toksyczne dla płodu pod koniec ciąży, które są wspólne dla wszystkich inhibitorów syntezy prostaglandyn.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

DETOSU/glikol trietylenowy/kopolimer poliglikolidu glikolu trietylenowego
Triacetyna
Dimetylosulfotlenek
Kwas maleinowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z wodą, roztworem chlorku sodu ani z innymi produktami leczniczymi, ponieważ produkt stanie się bardziej lepki i trudny do podania.

Produkt leczniczy Zynrelef nie powinien mieć styczności z roztworem jodopowidonu.

6.3 Okres ważności

60 mg/1,8 mg bupiwakainy/meloksykamu: 2 lata
200 mg/6 mg bupiwakainy/meloksykamu: 3 lata
400 mg/12 mg bupiwakainy/meloksykamu: 3 lata
Okres ważności po pierwszym otwarciu: zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.
Ten produkt leczniczy należy przygotowywać tylko bezpośrednio przed użyciem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

60 mg bupiwakainy/1,8 mg meloksykamu

Jedna fiolka 10 ml, ze szkła typu I, 1 nakłuwacz do fiolek z odpowietrznikiem, jedna strzykawka luer lock 3 ml i 1 aplikator luer lock.

200 mg bupiwakainy/6 mg meloksykamu

Jedna fiolka 10 ml, ze szkła typu I, 1 nakłuwacz do fiolek z odpowietrznikiem, jedna strzykawka luer lock 12 ml i 1 aplikator luer lock.

400 mg bupiwakainy/12 mg meloksykamu

Jedna fiolka 20 ml, ze szkła typu I, 1 nakłuwacz do fiolek z odpowietrznikiem, dwie strzykawki luer lock 12 ml i 2 aplikatory luer lock.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Tylko przejrzysty roztwór bez wytrąconych cząstek nadaje się do użytku.

Roztwór jest przeznaczony do jednorazowego użycia. Niewykorzystany roztwór należy usunąć.

Zewnętrzna część fiolki Zynrelef nie jest sterylna. Należy ściśle przestrzegać zasad aseptyki podczas postępowania z produktem leczniczym, aby zapobiec zanieczyszczeniu mikrobiologicznemu.

W przypadku przygotowania w sali operacyjnej zaleca się, aby ten produkt przygotowywał zespół 2-osobowy.

Zynrelef jest lepkim roztworem, który należy przygotowywać i podawać tylko przy użyciu narzędzi dostarczonych w zestawie zabiegowym Zynrelef.

Należy zapoznać się z instrukcją użycia przeznaczoną dla personelu medycznego, przedstawioną w ulotce dołączonej do opakowania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOŁEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 września 2020

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego (wytwórców odpowiedzialnych) za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml roztwór na ranę o przedłużonym uwalnianiu
bupiwakaina/meloksykam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każdy ml roztworu zawiera 29,25 mg bupiwakainy i 0,88 mg meloksykamu.

Każda fiolka dostarcza dawkę 60 mg/1,8 mg bupiwakainy/meloksykamu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: DETOSU/glikol trietylenowy/kopolimer poliglikolidu glikolu trietylenowego, triacetynę, dimetylosulfotlenek, kwas maleinowy.

Inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór na ranę o przedłużonym uwalnianiu

1 x fiolka 10 ml, 1 nakłuwacz do fiolek z odpowietrznikiem, 1 strzykawka luer lock i 1 aplikator luer lock.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doogniskowe.

Tylko do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.
Przygotować bezpośrednio przed użyciem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1478/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO FIOŁKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml roztwór na ranę o przedłużonym uwalnianiu
bupiwakaina/meloksykam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każdy ml roztworu zawiera 29,25 mg bupiwakainy i 0,88 mg meloksykamu.

Każda fiolka dostarcza dawkę 60 mg/1,8 mg bupiwakainy/meloksykamu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór na ranę o przedłużonym uwalnianiu
1 x 10 ml fiolka

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doogniskowe.
Tylko do jednorazowego użycia.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Przygotować bezpośrednio przed użyciem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Heron Therapeutics, B.V.

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1478/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml roztwór na ranę o przedłużonym uwalnianiu
bupiwakaina/meloksykam
Podanie doogniskowe

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

60 mg/1,8 mg/dawkę

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml roztwór na ranę o przedłużonym uwalnianiu
bupiwakaina/meloksykam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każdy ml roztworu zawiera 29,25 mg bupiwakainy i 0,88 mg meloksykamu.

Każda fiolka dostarcza dawkę 200 mg/6 mg bupiwakainy/meloksykamu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: DETOSU/glikol trietylenowy/kopolimer poliglikolidu glikolu trietylenowego, triacetynę, dimetylosulfotlenek, kwas maleinowy.

Inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór na ranę o przedłużonym uwalnianiu

1 x fiolka 10 ml, 1 nakłuwacz do fiolek z odpowietrznikiem, 1 strzykawka luer lock i 1 aplikator luer lock.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doogniskowe.

Tylko do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.
Przygotować bezpośrednio przed użyciem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1478/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO FIOŁKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml roztwór na ranę o przedłużonym uwalnianiu
bupiwakaina/meloksykam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każdy ml roztworu zawiera 29,25 mg bupiwakainy i 0,88 mg meloksykamu.

Każda fiolka dostarcza dawkę 200 mg/6 mg bupiwakainy/meloksykamu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór na ranę o przedłużonym uwalnianiu
1 x 10 ml fiolka

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doogniskowe.
Tylko do jednorazowego użycia.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Przygotować bezpośrednio przed użyciem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Heron Therapeutics, B.V.

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1478/002

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml roztwór na ranę o przedłużonym uwalnianiu
bupiwakaina/meloksykam
Podanie doogniskowe

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

200 mg/6 mg/dawkę

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml roztwór na ranę o przedłużonym uwalnianiu
bupiwakaina/meloksykam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każdy ml roztworu zawiera 29,25 mg bupiwakainy i 0,88 mg meloksykamu.

Każda fiolka dostarcza dawkę 400 mg/12 mg bupiwakainy/meloksykamu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: DETOSU/glikol trietylenowy/kopolimer poliglikolidu glikolu trietylenowego, triacetynę, dimetylosulfotlenek, kwas maleinowy.

Inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór na ranę o przedłużonym uwalnianiu

1 x fiolka 20 ml, 1 nakłuwacz do fiolek z odpowietrznikiem, 2 strzykawki luer lock i 2 aplikatory luer lock.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doogniskowe.

Tylko do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.
Przygotować bezpośrednio przed użyciem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1478/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO FIOŁKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml roztwór na ranę o przedłużonym uwalnianiu
bupiwakaina/meloksykam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każdy ml roztworu zawiera 29,25 mg bupiwakainy i 0,88 mg meloksykamu.

Każda fiolka dostarcza dawkę 400 mg/12 mg bupiwakainy/meloksykamu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór na ranę o przedłużonym uwalnianiu
1 x 20 ml fiolka

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doogniskowe.
Tylko do jednorazowego użycia.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Przygotować bezpośrednio przed użyciem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Heron Therapeutics, B.V.

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1478/003

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml roztwór na ranę o przedłużonym uwalnianiu
bupiwakaina/meloksykam
Podanie doogniskowe

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

400 mg/12 mg/dawkę

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3ml roztwór na ranę o przedłużonym uwalnianiu

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml roztwór na ranę o przedłużonym uwalnianiu

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml roztwór na ranę o przedłużonym uwalnianiu

bupiwakaina/meloksykam

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zynrelef i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zynrelef
3. Jak podaje się lek Zynrelef
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zynrelef
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zynrelef i w jakim celu się go stosuje

Zynrelef zawiera leki bupiwakainę i meloksykam.

- Bupiwakaina należy do grupy leków nazywanych lekami miejscowo znieczulającymi.
- Meloksykam należy do grupy leków nazywanych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Lek Zynrelef będzie zastosowany przez lekarza podczas zabiegu chirurgicznego (operacji).

Lek Zynrelef stosuje się u dorosłych do zmniejszenia po operacji bólu z małych i średniej wielkości ran chirurgicznych.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Zynrelef

Kiedy nie wolno otrzymywać leku Zynrelef:

- jeśli pacjentka jest w **ostatnim trymestrze ciąży** (od 30 tygodnia). Patrz punkt dotyczący ciąży,
- jeśli pacjent ma **uczulenie** na **bupiwakainę** i (lub) **meloksykam** lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent ma **uczulenie** na inne leki znieczulające miejscowo, należące do tej samej klasy co bupiwakaina (takie jak **lidokaina, mepiwakaina, pryllokaina, lewobupiwakaina i ropiwakaina**),
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpił którykolwiek z poniższych objawów po przyjęciu **kwasu acetylosalicylowego (substancji obecnej w wielu lekach stosowanych w złagodzeniu bólu i obniżeniu gorączki, jak również w zapobieganiu krzepnięciu krwi) lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych:**
 - świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej, duszność (astma)
 - zatkanie nosa z powodu obrzęków błon śluzowych nosa (polipy nosa)
 - wysypki skórne/pokrzywka lub poważne reakcje skórne

- nagły obrzęk skóry lub błony śluzowej, taki jak obrzęk wokół oczu, twarzy, warg, ust lub gardła, ewentualnie utrudniający oddychanie (obrzęk naczynioruchowy)
- w czasie zabiegu **wszczepienia bypassów** (pomostowanie naczyń wieńcowych),
- jeśli u pacjenta występuje **ciężka niewydolność serca**,
- jeśli u pacjenta występują **ciężkie problemy z wątrobą**,
- jeśli u pacjenta występuje **ciężka niewydolność nerek i pacjent nie jest poddawany dializie**.

Jeśli pacjent nie jest pewny, czy dotyczy go którekolwiek z powyższych stwierdzeń, przed otrzymaniem leku Zynrelef powinien omówić to z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed otrzymaniem leku Zynrelef należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarzką:

- jeśli pacjent ma problemy z sercem, wystąpił u niego wcześniej udar mózgu lub uważa, że może być zagrożony tymi chorobami, ponieważ stosowanie takich leków jak meloksykam, obecny w leku Zynrelef, może być powiązane z nieznacznie zwiększonym ryzykiem zawału serca („zawału mięśnia sercowego”) lub udaru mózgu;
- jeśli u pacjenta występowało kiedykolwiek krwawienie z żołądka lub z przewodu pokarmowego, wrzód żołądka, stan zapalny żołądka (zapalenie żołądka), ponieważ takie leki jak meloksykam, obecny w leku Zynrelef, mogą nasilić te choroby;
- jeśli u pacjenta wystąpią objawy reakcji skórnych, zwłaszcza w ciągu pierwszych tygodni po operacji. Lekarz będzie ściśle obserwować reakcje skórne, a lek Zynrelef nie będzie już nigdy podany ponownie pacjentowi;
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lub choroba nerek;
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby lub choroba wątroby;
- jeśli u pacjenta występuje wysoki poziom potasu we krwi (hiperkaliemia);
- jeśli u pacjenta przeprowadzana jest operacja naprawy palucha koślawego (haluksa) w stopie, ponieważ po tym zabiegu obserwowano u pacjentów zaburzenia gojenia się ran. Lekarz powinien uważać, aby uniknąć podania nadmiernej ilości leku Zynrelef.

U pacjentów otrzymujących pooperacyjnie dostawowo ciągłą infuzję leków miejscowo znieczulających (jeden ze składników tego leku) zgłaszano występowanie chondrolizy (rozpad chrząstki). Lekarz powinien być świadomy, że lek Zynrelef nie jest przeznaczony do podawania dostawowego.

Jeśli pacjent nie jest pewny, czy dotyczy go którekolwiek z powyższych stwierdzeń, przed otrzymaniem leku Zynrelef powinien omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Dzieci i młodzież

Lek Zynrelef nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Zynrelef a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lek Zynrelef może wpływać na sposób działania niektórych leków.

W szczególności **należy powiedzieć lekarzowi** lub farmaceucie o przyjmowaniu lub stosowaniu któregośkolwiek z wymienionych poniżej leków:

- leki stosowane w leczeniu nierównomiernego bicia serca (zaburzenia rytmu serca), takie jak lidokaina i meksyletyna.

Lekarz musi wiedzieć o tych lekach, aby ustalić prawidłową dawkę leku Zynrelef dla pacjenta.

Należy również **powiedzieć lekarzowi** o przyjmowaniu któregośkolwiek z wymienionych poniżej

leków:

- leki stosowane w leczeniu chorób serca i nerek (takie jak inhibitory ACE, blokery receptora angiotensyny lub beta-blokery);
- jakikolwiek lek moczopędny. Lekarz może kontrolować czynność nerek pacjenta, jeśli pacjent przyjmuje leki moczopędne;
- lit, stosowany w leczeniu zaburzeń nastroju.

W razie wątpliwości dotyczących któregoś z tych leków należy zwrócić się do lekarza.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, należy natychmiast **powiedzieć o tym lekarzowi**. Meloksykam, jeden z leków wchodzących w skład Zynrelef, może sprawiać, że zaiscie w ciążę jest trudniejsze. Jeśli pacjentka ma trudności z poczęciem lub jest poddawana badaniom płodności, lekarz podejmie decyzję, czy powinien być podany lek Zynrelef.

Leku Zynrelef nie wolno podawać w czasie ostatnich trzech miesięcy ciąży, ponieważ może on zaszkodzić nienarodzonemu dziecku lub spowodować problemy podczas porodu. Lek Zynrelef może spowodować problemy z nerkami lub sercem u nienarodzonego dziecka.

Może wpływać na podatność do krwawień u matki i dziecka oraz opóźnić poród lub przedłużyć czas jego trwania. Leku Zynrelef nie należy podawać podczas pierwszych sześciu miesięcy ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne i zostanie zalecone przez lekarza. Jeśli pacjentka wymaga leczenia w tym okresie lub gdy stara się zaisć w ciążę, powinna otrzymać najniższą dawkę. Podanie leku Zynrelef po 20. tygodniu ciąży może spowodować problemy z nerkami u nienarodzonego dziecka, co może prowadzić do niskiego poziomu wód płodowych otaczających dziecko (małowodzie) lub zwężenia naczynia krwionośnego (przewodu tętniczego) w sercu dziecka. Jeżeli konieczne jest leczenie, lekarz może zalecić dodatkowe monitorowanie pacjentki. Lek Zynrelef nie jest zalecany do stosowania podczas karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek Zynrelef może wywierać bardzo łagodny wpływ na funkcje umysłowe i koordynację oraz może tymczasowo upośledzać zdolność do poruszania się i czujność. Po otrzymaniu leku Zynrelef nie należy prowadzić pojazdów, posługiwać się narzędziami ani obsługiwać maszyn, aż do ustąpienia tych działań.

3. Jak podaje się lek Zynrelef

Lek Zynrelef będzie zastosowany przez lekarza podczas zabiegu chirurgicznego (operacji). Lekarz ustali odpowiednią dawkę, w zależności od rodzaju operacji, której poddawany będzie pacjent. Lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki, jeśli pacjent jest w podeszłym wieku.

Lekarz zapewni pacjentowi odpowiednią ilość leków przeciwbólowych przez cały czas.

Podanie większej niż zalecana dawki leku Zynrelef

Poważne działania niepożądane spowodowane otrzymaniem zbyt dużej dawki leku Zynrelef wymagają specjalnego leczenia, ale lekarz, który leczy pacjenta, jest wyszkolony w zakresie postępowania w takich sytuacjach.

Należy jak najszybciej zgłosić się do lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi jakakolwiek z tych wczesnych oznak otrzymania zbyt dużej ilości leku Zynrelef:

- zawroty głowy lub uczucie pustki w głowie,
- drętwienie warg lub wokół ust,

- drętwienie języka,
- problemy ze słuchem,
- problemy ze wzrokiem.

Poważniejsze działania niepożądane przedawkowania leku Zynrelef obejmują problemy z mową, drżenie mięśni, drżenie, drgawki, napad drgawkowy (napad padaczkowy) i utratę świadomości. W razie wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów **należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza**.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ważne działania niepożądane, na które należy zwracać uwagę:

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych lekiem Zynrelef to:

Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 na 10 osób):

- zawroty głowy

Często (mogą występować rzadziej niż u 1 na 10 osób):

- nietypowo wolne bicie serca,
- niskie ciśnienie tętnicze krwi,
- nieprzyjemny zapach ciała,
- zakażenie skóry (zapalenie tkanki łącznej),
- nieprawidłowe gojenie się rany, w tym ponowne otwarcie rany, w miejscu operacji palucha koślawego (haluksa),
- obrzęk, zaczerwienienie, uczucie gorąca lub zakażenie w operowanym miejscu,
- obrzęk podudzi lub dłoni,
- zaburzenia smaku.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zynrelef

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: "Termin ważności (EXP)". Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

Lek Zynrelef przechowuje zwykle lekarz lub szpital i to oni odpowiadają za jakość leku po jego otwarciu, jeśli nie zostanie on natychmiast zużyty. Przed użyciem należy wizualnie ocenić lek.

Roztwór można stosować tylko w przypadku, jeśli jest przejrzysty, pozbawiony cząstek stałych, a opakowanie, w którym się znajdował, jest nieuszkodzone. Lekarz usunie lek w odpowiedni sposób.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zynrelef

- Substancjami czynnymi leku są bupiwakaina i meloksykam. Każdy ml roztworu zawiera 29,25 mg bupiwakainy i 0,88 mg meloksykamu.
- Lek ZYNRELEF roztwór o przedłużonym uwalnianiu występuje w następujących dawkach:
 - 60 mg/1,8 mg bupiwakainy/meloksykamu.
 - 200 mg/6 mg bupiwakainy/meloksykamu.
 - 400 mg/12 mg bupiwakainy/meloksykamu.
- Pozostałe składniki to: DETOSU/glikol trietylenowy/kopolimer poliglikolidu glikolu trietylenowego, triacetyna, dimetylosulfotlenek i kwas maleinowy.

Jak wygląda lek Zynrelef i co zawiera opakowanie

Zynrelef to roztwór na ranę o przedłużonym uwalnianiu do podania doogniskowego (zastosowania w operowanym miejscu). Jest to roztwór przejrzysty, jasnożółty do żółtego.

Każde opakowanie Zynrelef zawiera 1 x 10 ml lub 1 x 20 ml jednorazową fiolkę szklaną, umieszczoną w indywidualnym pudełku tekturowym, oraz sterylne indywidualnie zapakowane narzędzia do przygotowania i podania:

- 60 mg bupiwakainy i 1,8 mg meloksykamu: jedna fiolka jednodawkowa 10 ml, 1 nakłuwacz do fiolek z odpowietrznikiem, jedna strzykawka luer lock 3 ml i 1 aplikator luer lock.
- 200 mg bupiwakainy i 6 mg meloksykamu: jedna fiolka jednodawkowa 10 ml, 1 nakłuwacz do fiolek z odpowietrznikiem, jedna strzykawka luer lock 12 ml i 1 aplikator luer lock.
- 400 mg bupiwakainy i 12 mg meloksykamu: jedna fiolka jednodawkowa 20 ml, 1 nakłuwacz do fiolek z odpowietrznikiem, dwie strzykawki luer lock 12 ml i 2 aplikatory luer lock.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

INSTRUKCJA UŻYCIA ZYNRELEF

1. Produkt leczniczy Zynrelef jest przeznaczony tylko do podania jako jedna dawka.
2. Produkt leczniczy Zynrelef jest dostarczany w zestawie zabiegowym, składającym się z jednodawkowej fiolek szklanej i następujących sterylnych narzędzi: strzykawka(-i) luer lock, nakłuwacz do fiolek z odpowietrznikiem i aplikator(-y) luer lock.
3. Zynrelef jest lepkiem roztworem, który należy przygotowywać i podawać tylko przy użyciu narzędzi dostarczonych w zestawie zabiegowym Zynrelef.

4. Zawartość fiolki Zynrelef jest sterylna. Zewnętrzna część fiolki nie jest sterylna. Należy ściśle przestrzegać zasad aseptyki podczas postępowania z produktem leczniczym, aby zapobiec zanieczyszczeniu mikrobiologicznemu.

Przygotowanie

Produkt leczniczy Zynrelef jest dostępny w następujących 3 zestawach zabiegowych:

Postać produktu	Rozmiar strzykawki	Liczba strzykawek	Objętość do pobrania na strzykawkę ^a	Podana objętość
Roztwór 60 mg/1,8 mg bupiwakainy/meloksykamu w fiolce o objętości 10 ml	3 ml	1	2,3 ml	2,0 ml
Roztwór 200 mg/6 mg bupiwakainy/meloksykamu w fiolce o objętości 10 ml	12 ml	1	7 ml	6,7 ml
Roztwór 400 mg/12 mg bupiwakainy/meloksykamu w fiolce o objętości 20 ml	12 ml	2	5 ml (14 ml łącznie)	13,5 ml

^a Pobrana objętość obejmuje objętość zatrzymywaną w aplikatorze luer lock.

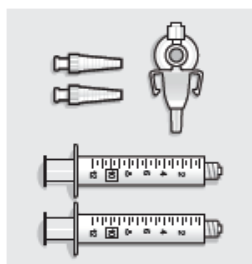
Instrukcja przygotowania i podawania

W przypadku przygotowania w sali operacyjnej zaleca się, aby przygotowywał ten produkt zespół 2-osobowy:

jedna osoba **sterylna** (informacja na niebieskim tle) i

jedna osoba **niesterylna** (informacja na zielonym tle)

1. Przygotowanie narzędzi

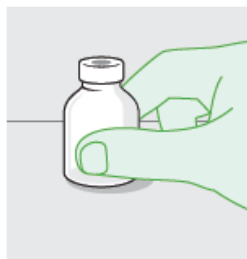


STERYLNA

Otworzyć wszystkie narzędzia w obszarze sterylnym.

Uwaga: Przygotować wszystkie strzykawki dostarczone w zestawie. Nie zastępować żadnego z komponentów.

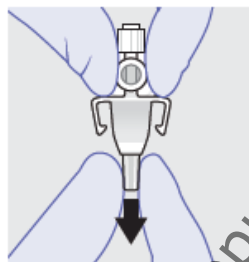
2. Przygotowanie fiołki



NIESTERYLNA

- A) Zdjąć wieczko z fiołki i umieścić na stabilnej, niesterylnej powierzchni.
 - B) Przetrzeć korek wacikiem z alkoholem.
 - C) Trzymać fiołkę w miejscu, aby osoba sterylna mogła bezpiecznie wprowadzić nakłuwacz z odpowietrznikiem.
- Nie** zdejmować korka ani nie próbować wylewać zawartości fiołki.

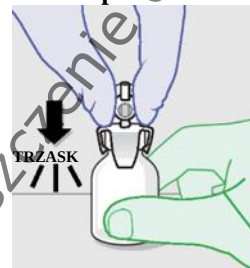
3. Zdjęcie osłonki



STERYLNA

- A) Zdjąć niebieską osłonkę z nakłuwacza do fiołek z odpowietrznikiem.
- B) Zdjąć nasadkę luer.

4. Podłączenie nakłuwacza do fiołek z odpowietrznikiem



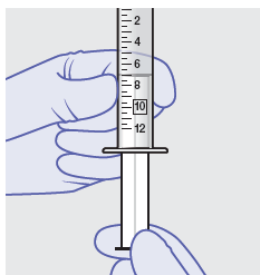
STERYLNA

Wcisnąć nakłuwacz przez korek fiołki aż „zaskoczy” na miejsce. Trzymać nakłuwacz do fiołek z odpowietrznikiem za szyjkę adaptera, aby zachować sterylność nakłuwacza do fiołek z odpowietrznikiem i sterylnej osoby.

NIESTERYLNA

Trzymać fiołkę w miejscu, gdy osoba sterylna podłącza nakłuwacz.
Uwaga: Zaleca się wykonanie tego na twardej, płaskiej powierzchni.

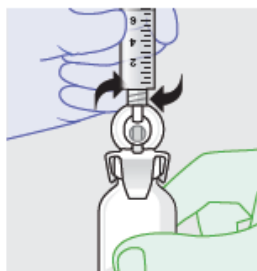
5. Przygotowanie strzykawki



STERYLNA

Napełnić strzykawkę taką samą objętością powietrza jak objętość produktu, która ma być pobrana.
Powietrze ze strzykawki będzie wepchnięte do fiolki w kroku 7, po odwróceniu fiolki i wypełnieniu lekiem szyjki fiolki.

6. Przygotowanie do pobrania



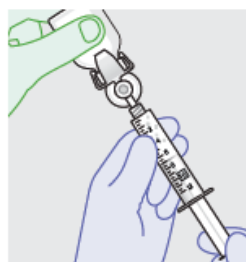
STERYLNA

Podłączyć strzykawkę z powietrzem do nakłuwacza do fiolek z odpowietrznikiem.
Uwaga: Unikać popychania lub odciągania tłoka w górę czy w dół kiedykolwiek podczas procesu pobierania.

NIESTERYLNA

Trzymać fiolkę w miejscu aż do podłączenia strzykawki.

7. Pobranie produktu



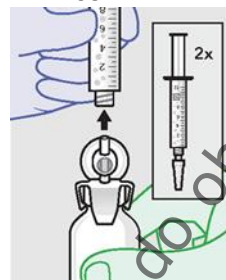
STERYLNA

- A) Odwrócić fiolkę przy użyciu strzykawki.
 - B) Pozwolić, aby produkt wypełnił szyjkę fiolki.
 - C) Wepchnąć powietrze do fiolki i poczekać na podniesienie się pęcherzyków powietrza.
 - D) Pobrać produkt do strzykawki. To normalne, że w strzykawce znajdują się małe pęcherzyki powietrza.
- Uwaga: Produkt jest bardzo gęsty. Jego pobranie może trwać kilka minut.*

NIESTERYLNA

W razie potrzeby można pomóc osobie sterylnej podczas odwracania fiolki, przytrzymując niesterylną fiolkę.

8. Podłączenie aplikatora luer lock



STERYLNA

- A) Odłożyć strzykawkę z powrotem na niesterylną powierzchnię.
- B) Usunąć strzykawkę z fiolki i podłączyć aplikator luer lock.
- C) Umieścić strzykawkę na sterylnej powierzchni.
- D) (w razie potrzeby) Powtórzyć kroki 5-8 z drugą strzykawką.

NIESTERYLNA

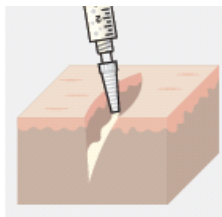
W razie potrzeby trzymać fiolkę w miejscu w celu podłączenia drugiej strzykawki.

Produkt leczniczy należy przygotowywać tylko bezpośrednio przed użyciem. Produktu leczniczego nie można wcześniej przygotowywać ani przechowywać przed użyciem.

Instrukcja podania – należy zapoznać się z niniejszą informacją przed użyciem produktu leczniczego po raz pierwszy. Produkt leczniczy Zynrelef należy podawać tylko strzykawką i aplikatorem luer lock dostarczonymi w zestawie zabiegowym.

1. Produkt leczniczy Zynrelef należy podawać bez igły do operowanego miejsca po końcowym płukaniu i odessaniu, a przed zaszcyciem. Jeśli zabieg obejmował kilka warstw tkanek, produkt leczniczy Zynrelef należy stosować po końcowym płukaniu i odessaniu każdej warstwy, a przed zamknięciem.
2. Aplikatorem luer lock podłączonym do strzykawki nanieść produkt leczniczy Zynrelef na tkanki w operowanym miejscu, które mogłyby wywołać ból.

3. Użyć ilości wystarczającej do pokrycia tkanek. W przypadku małych ran należy upewnić się, że nie nałożono nadmiernej ilości produktu, która mogłaby wyciec z operowanego miejsca podczas zamykania. Zetrzeć nadmiar leku Zynrelef ze skóry przed lub w trakcie zamykania rany.



4. Produkt leczniczy Zynrelef należy nanosić tylko na warstwy tkanek poniżej nacięcia skóry, a nie bezpośrednio na skórę.
5. Potrzebna ilość produktu leczniczego Zynrelef zależy od obszaru operowanych tkanek. Objętość maksymalnej dawki całkowitej wynosi około 14 ml. Produkt leczniczy Zynrelef łatwo się rozprzestrzenia i pokrywa duży obszar.
6. Produkt leczniczy Zynrelef nie powoduje rozkładu nici. W przypadku wykonywania węzłów przy użyciu nici monofilamentowych kontakt z produktem leczniczym Zynrelef może spowodować poluzowanie lub rozwiązanie węzłów, a ze względu na lepkość produktu Zynrelef. Należy minimalizować stosowanie produktu leczniczego Zynrelef w pobliżu linii cięcia i wytrzeć jego nadmiar ze skóry przed założeniem szwów. W przypadku nici monofilamentowych zaleca się wykonać przynajmniej 3 węzły zakończone kilkukrotnym okręceniem (np. węzeł chirurgiczny). Należy rozważyć zastosowanie szwów plecionych albo kolczastych, zwłaszcza do zamykania głębiej położonych warstw.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji bupiwakainy/meloksykamu, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących stosowania bupiwakainy/meloksykamu w okresie karmienia piersią, na podstawie wyników badania HTX-011-220 (które wykazały, że bupiwakaina/meloksykam przenikają do mleka ludzkiego przez 6-8 dni) oraz uwzględniając informacje dotyczące stosowania podczas ciąży, na podstawie zalecenia komitetu PRAC dotyczącego produktów leczniczych zawierających NLPZ (EMA/CMDh/642745/2022, komitet PRAC uważa, że należy odpowiednio wzmocnić druki informacyjne. Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji bupiwakainy/meloksykamu komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) substancję czynną bupiwakainę/meloksykam pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.