

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml roztok na rany s predĺženým uvoľňovaním

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml roztok na rany s predĺženým uvoľňovaním

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml roztok na rany s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml roztoku obsahuje 29,25 mg bupivakaínu a 0,88 mg meloxikamu.

Zynrelef roztok s predĺženým uvoľňovaním sa dodáva v nasledujúcich dávkach:

- 60 mg/1,8 mg bupivakaínu/meloxikamu.
- 200 mg/6 mg bupivakaínu/meloxikamu.
- 400 mg/12 mg bupivakaínu/meloxikamu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Roztok na rany s predĺženým uvoľňovaním.

Číry, svetložltý až žltý, viskózný roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Zynrelef je indikovaný na liečbu somatickej pooperačnej bolesti malých až stredne veľkých rán po chirurgických zákrokoch u dospelých (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Zynrelef sa má podávať v prostredí, v ktorom je dostupný vyškolený personál a vybavenie na rýchlu liečbu pacientov, u ktorých sa prejavia príznaky neurologickej alebo srdcovej toxicity.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka závisí od veľkosti miesta chirurgického zákroku a objemu potrebného na pokrytie postihnutých tkanív v rámci miesta chirurgického zákroku, ktoré by mohli viesť ku vzniku bolesti. Je potrebné zaistiť, aby nebol prítomný nadbytok roztoku, ktorý by mohol pri zatváraní rany vytekať, a to hlavne pri malých, uzavretých miestach chirurgického zákroku (pozri časť 4.4).

Objem na odobratie zahŕňa objem, ktorý zostane v aplikátore typu Luer lock. Príklady objemov na odobratie a dostupných dávok na podanie sú nasledujúce:

- bunionektómia - až 2,3 ml (60 mg/1,8 mg),
- otvorená inguinálna herniorafia - až 10,5 ml (300 mg/9 mg).

Maximálna celková aplikovaná dávka Zynrelefu nesmie prekročiť 400 mg/12 mg (približne 14 ml).

Použitie s inými anestetikami

Pri používaní Zynrelefu s inými lokálnymi anestetikami sa musí zvážiť celková expozícia lokálnym anestetikám v priebehu 72 hodín. Celková maximálna podaná dávka bupivakaínu nesmie prekročiť 400 mg/deň.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (vo veku ≥ 65 rokov)

Starším pacientom má byť podaná znížená dávka zodpovedajúca ich veku a fyzickému stavu. Keďže starší pacienti môžu mať zníženú funkciu obličiek, má sa to zvážiť pri výbere dávky.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky Zynrelefu (pozri časť 5.2). Používanie Zynrelefu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, ktorí nie sú na dialýze, je kontraindikované (pozri časť 4.3) a používanie u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a na dialýze sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky Zynrelefu. Pacientov je potrebné sledovať ohľadne prejavov zhoršenia funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2). Používanie Zynrelefu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Zynrelefu u detí a dospelých vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Intraléziové použitie.

Zynrelef je určený na aplikáciu na miesto chirurgického zákroku.

Zynrelef je určený na podanie ako jednorazová dávka.

Zynrelef sa má pripraviť a podať len so sterilnými komponentmi dodávanými v aplikačnom balení (hrot s ventilom na injekčnú liekovku, striekačka, aplikátor typu Luer lock). Úplný návod na použitie je uvedený v písomnej informácii, v časti, ktorá je určená len pre zdravotníckych pracovníkov.

Zynrelef sa má aplikovať na miesto chirurgického zákroku po záverečnom vypláchnutí a odsatí a pred zašitím. Ak je zahrnutých viac tkanivových vrstiev, roztok sa má aplikovať po záverečnom vypláchnutí a odsatí každej vrstvy pred jej uzavretím.

Zynrelef sa nepodáva injekčne, má sa aplikovať bez ihly na vrstvy tkaniva nachádzajúce sa pod kožným rezom. Roztok sa nemá aplikovať na kožu. Na pokrytie tkaniva sa má aplikovať dostatočné množstvo roztoku. Pred uzavretím alebo počas uzavretia operačnej rany zotrite prebytočný Zynrelef z kože.

Pri ťahovaní uzlov pomocou monofilamentových stehov môže kontakt so Zynrelefom spôsobiť uvoľnenie alebo rozviazanie uzlov v dôsledku viskozity Zynrelefu. Minimalizujte podávanie Zynrelefu v blízkosti línie rezu a pred šitím zotrite prebytočný Zynrelef z kože. Pri monofilamentových stehoch sa odporúča použiť tri (3) alebo viac uzlov s koncovým viacnásobným uzlom (napr. chirurgickým uzlom). Zvážte použitie pletených alebo ostnatých stehov, najmä pri uzatváraní hlbších vrstiev.

Pokyny na prípravu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti so známou precitlivosťou na akékoľvek lokálne anestetiká amidového typu alebo nesteroidné protizápalové lieky (NSAID). Meloxicam sa nesmie podávať pacientom, u ktorých sa po podaní kyseliny acetylsalicylovej alebo iných NSAID vyvinuli prejavy astmy, nosové polypy, angioneurotický edém alebo urtikária.
- Tretí trimester tehotenstva (pozri časť 4.6).
- Zárok aortokoronárneho premostenia (CABG) (pozri časť 4.4).
- Závažné zlyhanie srdca (pozri časť 4.4).
- Závažná porucha funkcie pečene (pozri časť 4.4).
- Závažné zlyhanie obličiek bez dialýzy (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Bezpečnosť a účinnosť neboli stanovené pri veľkých chirurgických zákrokoch vrátane abdominálnych, vaskulárnych a torakálnych chirurgických zákrokov (pozri časť 5.1). Neodporúča sa používať tento liek pri veľkých chirurgických zákrokoch.

Systémová toxicita lokálnych anestetík (Local Anaesthetic Systemic Toxicity, LAST)

Keďže existuje potenciálne riziko vzniku závažných, život ohrozujúcich nežiaducich reakcií súvisiacich s podaním bupivakaínu, všetky lieky obsahujúce bupivakaín sa majú podávať v prostredí, v ktorom je dostupný vyškolený personál a vybavenie na rýchlu liečbu pacientov, u ktorých sa prejavia príznaky neurologickej alebo srdcovej toxicity.

Bupivakaín môže, ak je použitý pri lokálnych anestetických výkonoch, vedúcich k vysokým koncentráciám liečiva v krvi, spôsobiť akútne toxické účinky na centrálny nervový a kardiovaskulárny systém. Je to hlavne v prípade neúmyselného intravaskulárneho podania alebo injekcie do vysoko prekrvených oblastí. Pri vysokých systémových koncentráciách bupivakaínu sa hlásili komorová arytmia, komorová fibrilácia, náhly kardiovaskulárny kolaps a smrť. Zodpovedný lekár má prijať potrebné opatrenia na zabránenie systémovej toxicite lokálnych anestetík (pozri časť 4.2).

Pacienti vyžadujúci špeciálnu pozornosť na zníženie rizika vzniku nebezpečných nežiaducich reakcií zahŕňajú nasledujúcich pacientov:

- starší pacienti a pacienti vo všeobecne zlom zdravotnom stave, ktorým sa má podať znížená dávka zodpovedajúca ich fyzickému stavu,
- pacienti s čiastočnou alebo úplnou srdcovou bloádou - kvôli skutočnosti, že lokálne anestetiká môžu potlačiť vedenie vzruchu myokardu,
- pacienti s pokročilým ochorením pečene alebo závažnou renálnou dysfunkciou.

Toxické účinky lokálnych anestetík sú aditívne a majú sa podávať s opatnosťou, vrátane sledovania neurologických a kardiovaskulárnych účinkov súvisiacich s LAST.

Kardiovaskulárny systém

Klinické skúšania a epidemiologické údaje naznačujú, že používanie niektorých NSAID (hlavne vo vysokých dávkach a pri dlhodobej liečbe) môže súvisieť s mierne zvýšeným rizikom arteriálnych trombotických príhod (napríklad infarktu myokardu alebo cievnu mozgovou príhodou). Nie je k dispozícii dostatočné množstvo údajov na vylúčenie tohto rizika pre liek Zynrelef. U pacientov s nedávnym infarktom myokardu sa treba vyhnúť použitiu Zynrelefu, ak sa neočakáva, že prínosy budú prevyšovať riziko vzniku opätovných kardiovaskulárnych trombotických príhod.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, kongestívnym zlyhaním srdca, stanoveným ischemickým ochorením srdca, ochorením periférnych artérií a/alebo cerebrovaskulárnym ochorením majú byť liečení Zynrelefom len po starostlivom zvážení.

Gastrointestinálny systém

Gastrointestinálne (GI) krvácanie, ulcerácia alebo perforácia, ktoré môžu byť fatálne, sa hlásili pre všetky NSAID a kedykoľvek počas liečby, s varovnými príznakmi alebo bez nich alebo so závažnými GI príhodami v anamnéze. Keďže Zynrelef obsahuje meloxikam, ktorý je NSAID, zdravotnícki pracovníci majú pozorne sledovať prejavy a príznaky GI ulcerácie a krvácania. Ak existuje podozrenie na závažnú GI nežiaducu reakciu, má sa urýchlene zahájiť vyšetrenie a liečba.

Riziko GI krvácania, ulcerácie alebo perforácie sa zvyšuje so zvyšujúcou sa dávkou NSAID u pacientov s vredom v anamnéze a u starších pacientov. U týchto pacientov ako aj u pacientov vyžadujúcich súbežnú liečbu nízkymi dávkami kyseliny acetylsalicylovej alebo iných liečiv, ktoré môžu zvýšiť GI riziko, sa má zvážiť kombinovaná liečba ochrannými liekmi (napr. mizoprostol alebo inhibítory protónovej pumpy) (pozri nižšie a časť 4.5).

Pacienti s GI toxicitou v anamnéze, predovšetkým starší pacienti, majú byť poučení, aby hlásili akékoľvek neobvyklé abdominálne príznaky (hlavne GI krvácanie).

Opatrnosť sa odporúča u pacientov súbežne liečených liekmi, ktoré by mohli zvýšiť riziko ulcerácie alebo krvácania, ako sú heparín, antikoagulancia ako je warfarín alebo iné NSAID, vrátane kyseliny acetylsalicylovej podávanej v protizápalových dávkach (≥ 1 g ako jednorazová dávka alebo ≥ 3 g ako celkové denné množstvo) (pozri časť 4.5).

Závažné kožné reakcie

V súvislosti s používaním meloxikamu boli hlásené život ohrozujúce kožné reakcie (Stevensov-Johnsonov syndróm [SJS] a toxická epidermálna nekrolýza [TEN]). Pacientov treba upozorniť na prejavy a príznaky a pozorne u nich sledovať kožné reakcie. Najvyššie riziko výskytu SJS alebo TEN je v prvých týždňoch liečby. Ak sa u pacienta v súvislosti s používaním meloxikamu vyvinuli SJS alebo TEN, Zynrelef sa u tohto pacienta nesmie nikdy podávať.

Sledovanie funkcie pečene a obličiek

V súvislosti s používaním meloxikamu sa hlásili príležitostné zvýšenia hladiny transaminázy v sére, zvýšenia hladiny bilirubínu v sére alebo zvýšenia iných parametrov funkcie pečene, ako aj zvýšenia hladiny kreatinínu v sére a hladiny močovínového dusíka v krvi a ďalšie laboratórne poruchy. Vo väčšine týchto prípadov to boli prechodné a mierne abnormality. Pacientov je potrebné sledovať ohľadne prejavov zhoršenia funkcie pečene alebo obličiek.

Renálna toxicita a porucha funkcie obličiek

Renálna toxicita sa pozorovala u pacientov, u ktorých mali renálne prostaglandíny kompenzačnú úlohu pri udržiavaní renálnej perfúzie. U týchto pacientov môže podávanie NSAID spôsobiť zníženie tvorby prostaglandínov závislé od dávky a sekundárne renálny prietok krvi, čo môže urýchliť zjavnú renálnu dekompenzáciu. Pacienti s najvyšším rizikom tejto reakcie sú pacienti s poruchou funkcie obličiek, nefrotickým syndrómom, lupusovou nefropatiou, dehydratovaní pacienti, pacienti s hypovolémiou, srdcovým zlyhaním, závažnou dysfunkciou pečene, pacienti užívajúci diuretiká, inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) alebo antagonisty angiotenzínu-II a starší pacienti.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene, srdcovým zlyhaním, u dehydratovaných pacientov alebo u pacientov s hypovolémiou sa má po podaní Zynrelefu sledovať funkcia obličiek.

Renálne účinky meloxikamu môžu urýchliť progresiu renálnej dysfunkcie u pacientov s existujúcim ochorením obličiek.

Nie sú k dispozícii žiadne informácie z kontrolovaných klinických štúdií týkajúce sa používania meloxikamu u pacientov s pokročilým ochorením obličiek. Keďže niektoré metabolity meloxikamu sa

vylučujú obličkami, používanie Zynrelefu sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek na dialýze, okrem prípadov, pri ktorých sa očakáva, že prínosy budú prevyšovať riziko zhoršenia funkcie obličiek. Zynrelief je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, ktorí nie sú na dialýze (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene

Keďže bupivakaín sa metabolizuje v pečeni, u pacientov s ochorením pečene sa majú vysoké dávky podávať opatrne. Pacienti so závažným ochorením pečene majú kvôli neschopnosti normálne metabolizovať lokálne anestetiká vyššie riziko rozvoja toxických plazmatických koncentrácií. Používanie Zynrelefu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Hyperkaliémia

Pri liečbe meloxikamom sa hlásili zvýšené koncentrácie draslíka v sére u pacientov s diabetom alebo u pacientov dostávajúcich súbežnú liečbu, o ktorej je známe, že zvyšuje koncentrácie draslíka. Zynrelief sa má u pacientov s hyperkaliémiou používať len ak prínosy prevyšujú riziká.

Chondrolýza

U pacientov dostávajúcich pooperačné intraartikulárne nepretržité infúzie lokálnych anestetík sa po uvedení liekov na trh sa hlásil výskyt chondrolýzy. Väčšina hlásených prípadov chondrolýzy sa týkala ramenného kĺbu. Z dôvodu mnohých prispievajúcich faktorov a sporných informácií týkajúcich sa mechanizmu účinku vo vedeckej literatúre sa súvislosť nestanovila. Intraartikulárnej nepretržitej infúzii Zynrelefu je potrebné sa vyhnúť.

Zhoršené hojenie rán

U pacientov po bunionektómii sa pozorovalo zhoršené hojenie rán (pozri časť 4.8). Pri malých, uzavretých miestach chirurgického zákroku sa vyhnite podaniu nadmerného objemu (pozri časť 4.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Bupivakaín

Bupivakaín sa má používať opatrne u pacientov dostávajúcich iné lokálne anestetiká alebo liečivá štruktúrne podobné lokálnym anestetikám amidového typu, napr. niektoré antiarytmiká ako je lidokaín a mexiletín, pretože systémové toxické účinky sa sčítajú (pozri časť 4.4).

Meloxikam

Inhibítory ACE, antagonisti angiotenzínu II

NSAID môžu znižovať antihypertenzný účinok inhibítorov ACE, antagonistov angiotenzínu II alebo betablokátorov (vrátane propanololu).

U starších pacientov, pacientov s hypovolémiou (vrátane pacientov s diuretickou liečbou) alebo poruchou funkcie obličiek môže súbežné podávanie NSAID s inhibítormi ACE alebo antagonistami angiotenzínu II viesť k zhoršeniu funkcie obličiek vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné.

Pacientov liečených inhibítormi ACE, antagonistami angiotenzínu II alebo betablokátorami je potrebné po liečbe Zynreléfom sledovať, aby sa zaistilo dosiahnutie želaného krvného tlaku. Starších pacientov, pacientov s hypovolémiou alebo poruchou funkcie obličiek je potrebné sledovať ohľadne prejavov zhoršenia funkcie obličiek. (pozri časť 4.4).

Diuretiká

U pacientov liečených diuretikami je okrem zaistenia účinnosti diuretika, vrátane antihypertenzného účinku, potrebné po liečbe Zynrelefom aj sledovanie prejavov zhoršenia funkcie obličiek.

Lítium

Pre NSAID sa hlásilo zvýšenie hladín lítia v krvi (prostredníctvom zníženého vylučovania lítia obličkami), ktoré môže dosiahnuť toxické hodnoty. Súbežné používanie lítia a NSAID sa neodporúča. Ak je používanie Zynrelefu spolu s lítiom nevyhnutné, pacientov je po liečbe Zynrelefom potrebné sledovať ohľadne prejavov toxicity spôsobenej lítiom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii ľudské údaje o použití Zynrelefu u gravidných žien.

Bupivakaín

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití bupivakaínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali znížené prežívanie mláďat a embryotoxické účinky (pozri časť 5.3).

Meloxikam

Inhibícia syntézy prostaglandínu môže nepriaznivo ovplyvniť tehotenstvo a/alebo embryofetálny vývoj. Údaje z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko potratu a srdcových malformácií a gastroschízy po použití inhibítora syntézy prostaglandínu v skorom štádiu tehotenstva. Absolútne riziko vzniku kardiovaskulárnych malformácií sa zvýšilo z menej ako 1 % až na približne 1,5 %. Predpokladá sa zvyšovanie rizika s dávkou a trvaním liečby. U zvierat sa preukázalo, že podávanie inhibítorov syntézy prostaglandínu má za následok zvýšený výskyt pred- a poimplantačných potratov a zvýšenú embryofetálnu úmrtnosť. Okrem toho sa u zvierat, ktorým sa podával inhibítor syntézy prostaglandínov počas organogenetického štádia, hlásil zvýšený výskyt rôznych malformácií, vrátane kardiovaskulárnych.

Od 20. týždňa tehotenstva môže meloxikam obsiahnutý v Zynrelefe spôsobiť oligohydramnión v dôsledku poruchy funkcie obličiek plodu. Táto situácia sa môže objaviť krátko po začatí liečby a je zvyčajne reverzibilná. Okrem toho boli po liečbe v druhom trimestri hlásené prípady zúženia ductus arteriosus, z ktorých väčšina ustúpila po ukončení liečby. Počas prvého a druhého trimestra tehotenstva sa preto Zynrelef nemá podávať, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Ak Zynrelef užíva žena, ktorá sa pokúša otehotnieť, alebo počas prvého a druhého trimestra tehotenstva, dávka má byť čo najnižšia. Po expozícii Zynrelefu počas niekoľkých dní od 20. gestačného týždňa sa má zväziť predpôrodné monitorovanie zamerané na oligohydramnión a zúženie ductus arteriosus.

Počas tretieho trimestra gravidity môžu všetky inhibítory syntézy protaglandínov vystaviť plod nasledujúcemu:

- kardioplumonárnej toxicite (s predčasným zúžením/uzavretím ductus arteriosus a pulmonálnou hypertenziou),
- renálnej dysfunkcii (pozri vyššie).

Taktiež môžu vystaviť matku a plod nasledujúcemu:

- možnému predĺženiu času krvácania, antiagregačnému účinku, ktorý sa môže vyskytnúť aj po veľmi nízkych dávkach,
- inhibícii kontrakcií maternice vedúcich k oneskorenému alebo predĺženému pôrodu.

V dôsledku prítomnosti meloxikamu je Zynrelef kontraindikovaný počas tretieho trimestra gravidity (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Bupivakaín a meloxikam sa v malých množstvách vylučujú do ľudského mlieka. Na základe skúseností z klinického skúšania je celková odhadovaná priemerná dávka prijatá dojčaťom z materského mlieka asi 0,3 % dávky bupivakaínu a asi 1,0 % dávky meloxikamu prijatej matkou upravenej podľa hmotnosti.

Keďže účinky vystavenia Zynrelefu u dojčených novorodencov/dojčiat nie sú známe, rozhodnutie, či začať alebo ukončiť dojčenie sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby Zynrelefom pre matku.

Fertilita

Nevykonalí sa štúdie hodnotiace účinky Zynrelefu na mužskú a ženskú fertilitu.

Používanie meloxikamu môže zhoršiť fertilitu u žien, ktoré sa snažia otehotnieť. U žien, ktoré majú ťažkosti s otehotnením alebo ktoré podstupujú vyšetrenie fertility sa má Zynrelef použiť, len ak prínosy prevyšujú riziká.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Bupivakaín má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Zynrelef môže mať veľmi slabý účinok na mentálnu funkciu a koordináciu, a to aj v neprítomnosti zjavnej toxicity na centrálny nervový systém (CNS) a môže dočasne zhoršiť pohybovú funkciu a znížiť ostražitosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšou nežiaducou reakciou bol závrat (15,1 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie sa zakladajú na skúsenostiach z klinických skúšaní a sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie v tabuľke 1 nižšie. V rámci každej kategórie frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencia nežiaducich reakcií je vyjadrená podľa nasledujúcich kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie hlásené pre Zynrelef

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté
Poruchy nervového systému	závraty	dysgeúzia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		bradykardia
Poruchy ciev		hypotenzia
Poruchy kože a podkožného tkaniva		abnormálny pach kože
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		celulitída, zhoršené hojenie rán*, reakcia v mieste aplikácie, opuch miesta aplikácie, erytém v mieste aplikácie, periférny opuch

*U pacientov po bunionektómii sa pozorovalo zhoršené hojenie rán vrátane dehiscencie rany (model chirurgického zákroku s malým, ukrytým miestom dostupným na instiláciu lieku).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Bupivakaín

Náhodné intravaskulárne injekcie bupivakaínu môžu spôsobiť okamžité (do niekoľkých sekúnd až minút) systémové toxické reakcie. V prípade predávkovania sa systémová toxicita objaví neskôr (15-60 minút po injekcii) z dôvodu pomalého zvyšovania koncentrácie lokálneho anestetika v krvi.

Akútna systémová toxicita

Reakcie systémovej toxicity primárne zahŕňajú CNS a kardiovaskulárny systém.

Toxické účinky na centrálny nervový systém

Toxické účinky na CNS sú stupňujúcou sa odpoveďou s príznakmi a prejavmi zvyšujúcej sa závažnosti. Prvými príznakmi sú zvyčajne obvodová parestézia, stĺpnutie jazyka, závrat, hyperakúzia, tinitus a poruchy videnia. Dyzartria, svalové zášklby alebo tras sú závažnejšie a predchádzajú vzniku generalizovaných kŕčov. Tieto prejavy na nesmú pomýliť s neurotickým správaním. Môže nasledovať bezvedomie a rozsiahle kŕče, ktoré môžu trvať od niekoľkých sekúnd do viacerých minút. Po kŕchoch rýchlo dochádza k hypoxii a hyperkarii spôsobených zvýšenou svalovou aktivitou spojenou s poruchou dýchania a možnou stratou funkčnosti dýchacích ciest. V ťažkých prípadoch sa môže vyskytnúť apnoe. Acidóza, hyperkaliémia a hypoxia zvyšujú a rozširujú toxický účinok lokálneho anestetika.

K zotaveniu dochádza redistribúciou lokálneho anestetika z centrálného nervového systému a následným metabolizovaním a vylúčením. Zotavenie môže byť rýchle okrem prípadov, keď sa injekčne podali veľké množstvá bupivakaínu.

Toxické účinky na kardiovaskulárny systém

V ťažkých prípadoch sa môžu pozorovať toxické účinky na kardiovaskulárny systém a vo všeobecnosti im predchádzajú prejavy toxických účinkov na centrálny nervový systém. U pacientov pod silnou sedáciou alebo u pacientov, ktorí dostali celkové anestetikum, nemusia byť prítomné predchádzajúce príznaky CNS. Ako výsledok vysokých systémových koncentrácií lokálneho anestetika sa môže vyskytnúť hypotenzia, bradykardia, arytmia a dokonca aj srdcová zástava, avšak v zriedkavých prípadoch sa srdcová zástava vyskytla bez predchádzajúcich účinkov na CNS.

Liečba akútnej toxicity

Ak sa objavia prejavy akútnej systémovej toxicity, podávanie Zynrelefu sa má okamžite zastaviť.

Pri prvom prejave toxicity sa má podať kyslík.

Prvý krok liečby kŕčov, ako aj nedostatočného okysličovania a apnoe pozostáva z okamžitej pozornosti na udržanie fungujúcich dýchacích ciest a asistovaného alebo kontrolovaného okysličovania so systémom umelého dýchania umožňujúcim vznik okamžitého pozitívneho tlaku v dýchacích cestách, a to použitím masky. Hneď po podaní týchto dýchacích opatrení sa má vyhodnotiť dostatočná obehová funkcia, pričom treba myslieť na to, že lieky používané na liečbu kŕčov niekedy pri intravenóznom podávaní potláčajú cirkuláciu. Ak napriek dostatočnej podpore dýchania kŕče pretrvávajú, a ak to povoľuje stav obehovej funkcie, môžu sa intravenózne podať nízke dávky veľmi krátko pôsobiaceho barbiturátu (ako je tiopental alebo tiamylal) alebo benzodiezepínu (ako je diazepam). Lekár má mať pred použitím anestetika skúsenosti s používaním týchto antikonvulzív. Podporná liečba cirkulačnej depresie si môže vyžadovať podanie intravenózných tekutín, a ak je to vhodné, podanie vazopresora podľa klinickej situácie (ako je efedrín na posilnenie sily kontrakcie myokardu).

Ak sa neliečia okamžite, môžu viesť kŕče a kardiovaskulárna depresia k hypoxii, acidóze, bradykardii, arytmiám a srdcovej zástave. Ak dôjde k srdcovej zástave, má sa podať štandardná kardiopulmonálna resuscitačná liečba.

Ak sa vyskytnú ťažkosti s udržiavaním funkčnosti dýchacích ciest alebo ak je indikovaná dlhšia podpora dýchania (asistovaná alebo kontrolovaná), môže byť po začiatočnom podaní kyslíka prostredníctvom masky indikovaná endotracheálna intubácia, podanie liekov a použitie techník, s ktorými má lekár skúsenosti.

Meloxikam

K dispozícii sú len obmedzené skúsenosti s predávkovaním meloxikamom.

Príznaky po akútnom predávkovaní NSAID sú zvyčajne obmedzené na letargiu, ospalosť, nevoľnosť, zvracanie a epigastrickú bolesť, ktoré sú zvyčajne reverzibilné pomocou podpornej liečby. Môže sa vyskytnúť gastrointestinálne krvácanie. Po predávkovaní sa môžu objaviť anafylaktoidné reakcie.

Po predávkovaní Zynrelefom sa má pacientom podať symptomatická a podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Anestetiká, lokálne anestetiká (amidy), ATC kód: zatiaľ nepridelený

Mechanizmus účinku

Zynrelef je fixnou kombináciou dávky bupivakaínu a meloxikamu s predĺženým uvoľňovaním. Po aplikácii Zynrelefu na miesto chirurgického zákroku sa približne 72 hodín uvoľňuje bupivakaín a meloxikam, ktoré sa potom absorbujú do okolitých tkanív. Predpokladá sa, že meloxikam kontroluje zápal tkaniva a tým normalizuje hodnotu pH a posilňuje účinok bupivakaínu, čo vedie k zvýšenej analgézii.

Bupivakaín je lokálne anestetikum amidového typu a anestetickým a analgetickým účinkom. Vo vysokých dávkach vedie k chirurgickej anestézii, zatiaľ čo v nízkych dávkach vytvára senzorickú blokádu (analgéziu) s menej výrazným motorickou blokádu.

Meloxikam je nesteroidný protizápalový liek (NSAID) patriaci do triedy oxikamov s protizápalovými, analgetickými a antipyretickými vlastnosťami. Presný mechanizmus jeho účinku nie je známy. Meloxikam inhibuje biosyntézu prostaglandínov, známych mediátorov zápalu.

Farmakodynamické účinky

Bupivakaín

Bupivakaín spôsobuje reverzibilnú blokádu šírenia impulzov pozdĺž nervových vlákien zabraňovaním toku sodíkových iónov smerom dovnútra cez bunkovú membránu nervových vlákien. Sodíkové kanály membrány nervových buniek sa považujú za receptory molekúl lokálneho anestetika.

Lokálne anestetiká môžu mať podobné účinky na iné vzrušivé membrány, napr. v mozgu a myokarde. Ak sa do systémového obehu dostane nadmerné množstvo liečiva, môžu sa objaviť príznaky a prejavy toxicity šíriace sa z centrálného nervového systému a kardiovaskulárneho systému.

Toxické účinky na centrálny nervový systém (pozri časť 4.9) zvyčajne predchádzajú kardiovaskulárnym účinkom, keďže k toxickým účinkom na centrálny nervový systém dochádza pri nižších plazmatických koncentráciách. Priame účinky lokálneho anestetika na srdce zahŕňajú pomalé vedenie vzruchu, negatívny inotropizmus a nakoniec srdcovú zástavu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

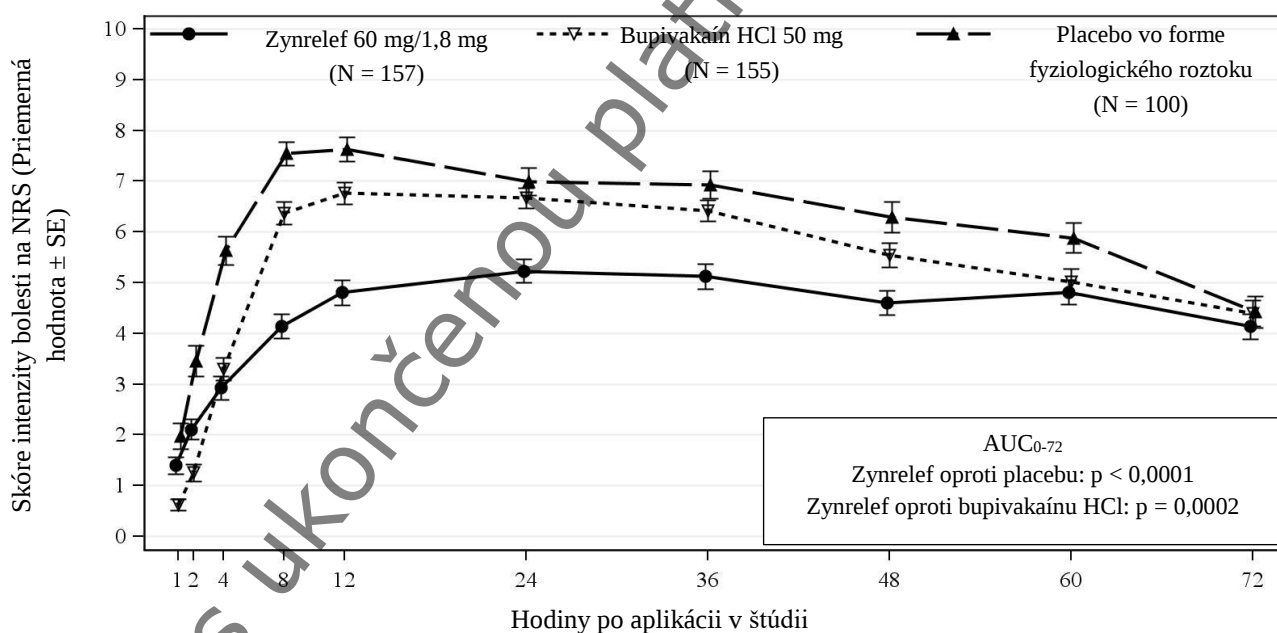
Účinnosť Zynrelefu sa vyhodnocovala v 2 multicentrických, dvojito zaslepených, aktívne a placebom kontrolovaných klinických skúšaní s paralelnými skupinami.

Štúdia 301 (bunionektómia)

Celkom 412 pacientov podstupujúcich unilaterálnu bunionektómiu s osteotómiou a fixáciou a s lidokaínovou tzv. „Mayo“ blokádou bolo randomizovaných do 1 z nasledujúcich 3 liečebných skupín v pomere 3:3:2 (v uvedenom poradí): Zynrelef 60 mg/1,8 mg, bupivakaín hydrochlorid 50 mg alebo placebo vo forme fyziologického roztoku. Priemerný vek pacientov bol 47 rokov (rozsah 18 až 77 rokov) a pacienti boli prevažne ženy (86 %). Zynrelef sa aplikoval priamo na miesto chirurgického zákroku na konci zákroku, po záverečnom vypláchnutí a odsatí, avšak pred uzavretím rany. Bupivakaín hydrochlorid sa podal injekčne a placebo vo forme fyziologického roztoku sa podalo ako instilácia. Pacienti hodnotili intenzitu bolesti na číselnej hodnotiacej stupnici (*Numeric Rating Scale*, NRS) od 0 do 10 do 72 hodín po podaní dávky. Pooperačne nebol naplánovaný žiadny režim liekov proti bolesti, avšak pacientom bolo povolené použiť núdzové lieky podľa potreby (10 mg oxykodónu perorálne každé 4 hodiny, 10 mg morfinu i.v. každé 2 hodiny a/alebo 1 000 mg paracetamolu perorálne každých 6 hodín).

Výsledky primárneho koncového ukazovateľa a všetkých 4 kľúčových sekundárnych koncových ukazovateľov boli pozitívne. Zynrelef významne znížil priemernú hodnotu AUC skóre intenzity bolesti pri aktivite na NRS-A počas 72 hodín po chirurgickom zákroku v porovnaní s placebom vo forme fyziologického roztoku (primárny koncový ukazovateľ), aj bupivakaínom HCl (obrázok 1). Zynrelef tiež významne znížil spotrebu opioidov a významne zvýšil podiel pacientov, ktorí nevyžadovali žiadne pooperačné núdzové lieky vo forme opioidov (boli „bez opioidov“) (tabuľka 2).

Obrázok 1: Priemerná intenzita bolesti počas 72 hodín v štúdiu 301 (bunionektómia)



Tabuľka 2: Používanie opioidov počas 72 hodín v štúdiu 301 (bunionektómia)

		Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 157)	Bupivakaín hydrochlorid 50 mg (N = 155)	Placebo vo forme fyziologického roztoku (N = 100)
Celková spotreba opioidov^a 0-72 hodín	Medián	13	18	25
	Hodnota p oproti placebo vo forme fyziologického roztoku	< 0,0001		
	Hodnota p oproti bupivakaín hydrochloridu	0,0022		
Bez opioidov 0-72 hodín	n (%)	45 (29%)	17 (11%)	2 (2%)
	Hodnota p oproti placebo vo forme fyziologického roztoku	< 0,0001		
	Hodnota p oproti bupivakaín hydrochloridu	0,0001		

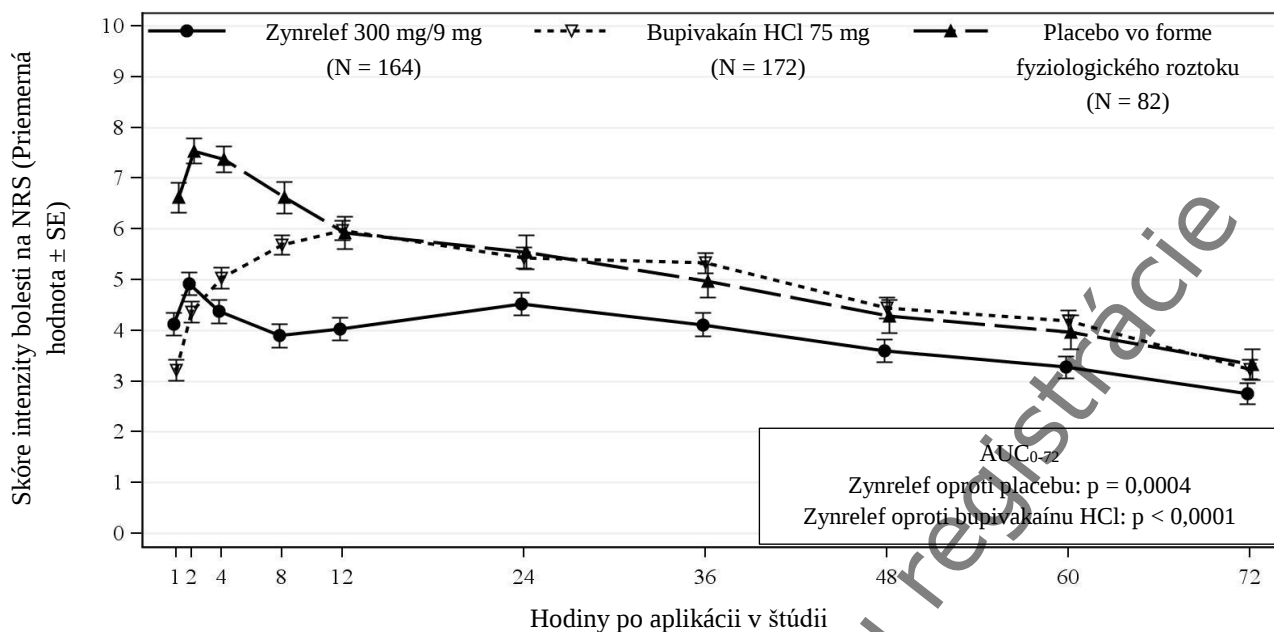
^a Ekvivalenty v miligramoch intravenózne podávaného morfinu (i.v. MME).

Štúdia 302 (inguinálna herniorafia)

Celkom 418 pacientov podstupujúcich otvorenú inguinálnu herniorafiu so sieťkou pod celkovou anestéziou bolo randomizovaných do 1 z nasledujúcich 3 liečebných skupín v pomere 2:2:1 (v uvedenom poradí): Zynrelef 300 mg/9 mg, bupivakaín hydrochlorid 75 mg alebo placebo vo forme fyziologického roztoku. Priemerný vek pacientov bol 49 rokov (rozsah 18 až 83 rokov) a pacienti boli prevažne muži (94 %). Zynrelef sa aplikoval priamo na miesto chirurgického zákroku na konci zákroku, po vypláchnutí a odsatí každej vrstvy fascie, avšak pred uzavretím rany. Bupivakaín hydrochlorid sa podal injekčne a placebo vo forme fyziologického roztoku sa podalo ako instilácia. Pacienti hodnotili intenzitu bolesti na NRS od 0 do 10 do 72 hodín po podaní dávky. Pooperačne nebol naplánovaný žiadny režim liekov proti bolesti, avšak pacientom bolo povolené použiť núdzový liek podľa potreby (10 mg oxykodónu perorálne každé 4 hodiny, 10 mg morfinu i.v. každé 2 hodiny a/alebo 1 000 mg paracetamolu perorálne každých 6 hodín).

Výsledky primárneho koncového ukazovateľa a všetkých 4 kľúčových sekundárnych koncových ukazovateľov boli pozitívne. Zynrelef významne znížil priemernú hodnotu AUC skóre intenzity bolesti pri aktivite na NRS-A počas 72 hodín po chirurgickom zákroku v porovnaní s placebom vo forme fyziologického roztoku (primárny koncový ukazovateľ) aj bupivakaínom HCl (obrázok 2). Zynrelef tiež významne znížil spotrebu opioidov a významne zvýšil podiel pacientov, ktorí boli „bez opioidov“ (tabuľka 3).

Obrázok 2: Priemerná intenzita bolesti (NRS) počas 72 hodín v štúdiu 302 (herniorafia)



Tabuľka 3: Používanie opioidov počas 72 hodín v štúdiu 302 (herniorafia)

		Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 164)	Bupivakaín hydrochlorid 75 mg (N = 172)	Placebo vo forme fyziologického roztoku (N = 82)
Celková spotreba opioidov^a 0-72 hodín	Medián	0	7	11
	Hodnota p oproti placebo vo forme fyziologického roztoku	0,0001		
	Hodnota p oproti bupivakaín hydrochloridu	0,0240		
Bez opioidov 0-72 hodín	n (%)	84 (51%)	69 (40%)	18 (22%)
	Hodnota p oproti placebo vo forme fyziologického roztoku	< 0,0001		
	Hodnota p oproti bupivakaín hydrochloridu	0,0486		

^a Ekvivalenty v miligramoch intravenózne podávaného morfinu (i.v. MME).

Chirurgické zákroky nevyhodnocované so Zynrelefom

Účinnosť a bezpečnosť neboli stanovené pre veľké chirurgické zákroky vrátane abdominálnych, vaskulárnych a torakálnych chirurgických zákrokov (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Zynrelefom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe akútnej pooperačnej bolesti (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Lokálna aplikácia Zynrelefu na miesto chirurgického zákroku vedie k merateľným systémovým hladinám bupivakaínu počas 72 hodín a meloxicamu počas 120 hodín. Systémové plazmatické hladiny bupivakaínu po aplikácii Zynrelefu korelujú s účinnosťou.

Absorpcia

Zynrelef je formulácia bupivakaínu a meloxikamu s predĺženým uvoľňovaním, pri ktorej sa používa systém uvoľňovania lieku na základe polyméru. Po aplikácii jednorazovej dávky Zynrelefu sa bupivakaín a meloxikam naraz uvoľňujú z polyméru približne po dobu 3 dní.

Farmakokinetické parametre bupivakaínu a meloxikamu v Zynrelefe sa hodnotili po niekoľkých chirurgických zákrokoch.

Deskriptívne štatistické údaje farmakokinetických parametrov reprezentačných dávok Zynrelefu v každej štúdii sú uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Súhrn farmakokinetických parametrov pre bupivakaín a meloxikam po podaní jednorazových dávok Zynrelefu

Liečivo	Parameter	Bunionektómia: Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 17)	Herniorafia: Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 16)
Bupivakaín	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)
Meloxikam	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 (NK ^a)

AUC = plocha pod krivkou, NK = nekalkulované.

Poznámka: Aritmetický priemer (štandardná odchýlka) okrem t_{max}, kde je to medián (rozsah). Dávky Zynrelefu sú uvedené ako dávka bupivakaínu (mg)/dávka meloxikamu (mg).

^a Terminálna fáza eliminácie nebola zachytená u dostatočného počtu pacientov, SD sa nekalkulovala.

Distribúcia

Po uvoľnení bupivakaínu a meloxikamu zo Zynrelefu a ich systémovej absorpcii sa očakáva, že distribúcia bupivakaínu a meloxikamu bude rovnaká, ako pre akýkoľvek roztok bupivakaínu hydrochloridu alebo perorálnu formuláciu meloxikamu.

Bupivakaín

Celkový plazmatický klírens bupivakaínu je 0,58 l/min., jeho distribučný objem v ustálenom stave je 73 l a stredný pomer pečenej extrakcie po i.v. podaní je 0,38. Viaže sa hlavne na alfa-1-kyslý glykoproteín s plazmatickou väzbou 96 %.

Meloxikam

Meloxikam sa veľmi silno viaže na plazmatické proteíny, v podstate na albumín (99 %). Meloxikam prechádza do synoviálnej tekutiny s približne polovičnými plazmatickými koncentráciami.

Distribučný objem je nízky, v priemere 11 l. Variácia medzi jednotlivcami je v rozmedzí 30-40 %.

Biotransformácia

Bupivakaín

Bupivakaín sa rozsiahlo metabolizuje v pečeni, prevažne aromatickou hydroxyláciou na 4-hydroxy-bupivakaín a N-dealkyláciou na pipekoloxylidid (PPX), pričom obe sú sprostredkované cytochrómom P450 (CYP) 3A4. Plazmatické koncentrácie PPX a 4-hydroxy-bupivakaínu po podaní bupivakaínu sú

v porovnaní s pôvodným liekom nízke. Farmakologická aktivita metabolitov je nižšia ako farmakologická aktivita bupivakaínu.

Meloxikam

Meloxikam prechádza rozsiahlou pečňovou biotransformáciou. V moči sa identifikovali štyri rôzne metabolity meloxikamu, pričom všetky sú farmakodynamicky neaktívne. Hlavný metabolit 5'-karboxymeloxikam (60 % dávky) sa tvorí oxidáciou prechodného metabolitu 5'-hydroxymetylmeloxikamu, ktorý sa tiež vylučuje v menšom rozsahu (9 % dávky). *In vitro* štúdie naznačujú, že CYP2C9 hrá dôležitú úlohu v tejto metabolickej ceste, s menším podielom izoenzýmu CYP3A4. Za ďalšie dva metabolity, ktoré tvoria 16 % a 4 % podanej dávky, je pravdepodobne zodpovedná aktivita peroxidázy pacienta.

Eliminácia

Po uvoľnení bupivakaínu a meloxikamu zo Zynrelefu a ich systémovej absorpcii sa očakáva, že ich vylučovanie bude rovnaké, ako pre iné roztoky bupivakaín hydrochloridu alebo perorálne formulácie meloxikamu.

Bupivakaín

Približne 1 % bupivakaínu sa vylučuje močom ako nezmenený liek do 24 hodín a približne 5 % sa vylučuje ako PPX. Priemerný zjavný terminálny polčas ($t_{1/2}$) bupivakaínu zo Zynrelefu je približne 14 až 15 hodín.

Meloxikam

Meloxikam sa vylučuje prevažne vo forme metabolitov a vyskytuje sa v rovnakých množstvách v moči a stolici. Menej ako 5 % dennej dávky sa vylučuje nezmenenej stolicou zatiaľ čo len stopy pôvodnej zlúčeniny sa vylučujú močom. Priemerný zjavný terminálny polčas ($t_{1/2}$) meloxikamu zo Zynrelefu je približne 22 až 25 hodín. Celkový plazmatický klírens je v priemere 8 ml/min.

Osobitné skupiny pacientov

Po uvoľnení bupivakaínu a meloxikamu zo Zynrelefu a ich systémovej absorpcii sa očakáva, že vplyv poruchy funkcie pečene a obličiek bude rovnaký, ako pre iné liekové formy bupivakaínu alebo meloxikamu.

Porucha funkcie obličiek/pečene

Klírens bupivakaínu je sprostredkovaný skoro úplne pečňovým metabolizmom a je citlivejší na zmeny prirodzenej funkcie pečňových enzýmov ako na zmeny pečňovej perfúzie.

Pečňová ani mierna alebo stredne závažná porucha funkcie obličiek nemajú podstatný vplyv na farmakokinetické vlastnosti meloxikamu. Pri závažnom zlyhaní obličiek môže zvýšenie distribučného objemu viesť k vyššej koncentrácii voľného meloxikamu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Starší pacienti

Po perorálnom podaní meloxikamu bol priemerný plazmatický klírens v ustálenom stave u starších osôb mierne nižší ako hodnota hlásená u mladších osôb.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje o Zynrelefe, bupivakaíne alebo meloxikame získané na základe obvyklých štúdií celkovej toxicity a reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Nenašiel sa žiadny dôkaz mutagénneho účinku meloxikamu *in vitro* ani *in vivo*. U potkanov a myši v dávkach oveľa vyšších, ako sú dávky používané v klinickej praxi, sa nenašlo žiadne karcinogénne riziko meloxikamu. Nevykonali sa dlhodobé štúdie na zvieratách na vyhodnotenie mutagénneho a karcinogénneho potenciálu Zynrelefu a bupivakaínu.

Bupivakaín prechádza placentou. V štúdiách reprodukčnej toxicity sa zaznamenala znížená miera prežívania mláďat potkanov a zvýšená mortalita embryí u králikov pri dávkach bupivakaínu 1,9 - alebo 2,1 - násobne vyšších ako je maximálna odporúčaná dávka Zynrelefu u ľudí (na základe plochy povrchu tela s použitím maximálnej dennej expozície u 60 kg osoby). Štúdia bupivakaínu u makakov rhesus naznačila zmeny postnatálneho správania po expozícii bupivakaínu pri narodení.

Reprodukčné štúdie perorálneho podávania meloxicamu potkanom preukázali zníženie ovulácií a inhibíciu implantácií a embryotoxické účinky (zvýšenie vstrebávania) pri hladinách dávok toxických pre matku 1 mg/kg a vyšších. Štúdie reprodukčnej toxicity u potkanov a králikov neodhalili žiadne teratogénne účinky až do perorálnej dávky 4 mg/kg u potkanov a 80 mg/kg u králikov. Hladiny, pri ktorých sa nepozoroval žiadny účinok, prevyšovali maximálnu dennú expozíciu meloxicamu v Zynrelefe 7,4 - a 295 - násobne (na základe plochy povrchu tela s použitím maximálnej dennej expozície u 60 kg osoby). Boli opísané fetotoxické účinky na konci gravidity, ktoré sa týkajú všetkých inhibítorov syntézy prostaglandínov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kopolymér DETOSU/trietylenglykol/ trietylenglykol-polyglykolid
triacetín
dimetylsulfoxid
kyselina maleínová

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s vodou, roztokom chloridu sodného ani inými liekmi, pretože sa môže veľmi zahusťiť a jeho aplikácia môže byť obtiažna.

Zynrelief nesmie prísť do kontaktu s roztokom jódovaného povidónu.

6.3 Čas použiteľnosti

60 mg/1,8 mg bupivakaínu/meloxicamu: 2 roky
200 mg/6 mg bupivakaínu/meloxicamu: 3 roky
400 mg/12 mg bupivakaínu/meloxicamu: 3 roky
Čas použiteľnosti po prvom otvorení: použite okamžite.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.
Tento liek sa má pripraviť len tesne pred použitím.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

60 mg bupivakaínu/1,8 mg meloxicamu

Jedna 10 ml injekčná liekovka zo skla typu I, 1 hrot s ventilom na injekčnú liekovku, jedna 3 ml striekačka typu Luer lock a 1 aplikátor typu Luer lock.

200 mg bupivakaínu/6 mg meloxicamu

Jedna 10 ml injekčná liekovka zo skla typu I, 1 hrot s ventilom na injekčnú liekovku, jedna 12 ml striekačka typu Luer lock a 1 aplikátor typu Luer lock.

400 mg bupivakaínu/12 mg meloxikamu

Jedna 20 ml injekčná liekovka zo skla typu I, 1 hrot s ventilom na injekčnú liekovku, dve 12 ml striekačky typu Luer lock a 2 aplikátory typu Luer lock.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Použiť sa má len číry roztok bez akýchkoľvek častíc.

Roztok je určený len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý roztok sa musí zlikvidovať.

Vonkajší povrch injekčnej liekovky Zynrelef nie je sterilný. Počas manipulácie s liekom sa musia dodržiavať prísne sterilné techniky, aby sa zabránilo jeho mikrobiálnej kontaminácii. Pri príprave v operačnej sále sa odporúča, aby tento liek pripravoval 2-členný tím.

Zynrelef je viskózný roztok, ktorá sa má pripraviť a podať len so sterilnými komponentmi dodávanými v aplikačnom balení Zynrelef.

Prečítajte si návod na použitie určený pre zdravotníckych pracovníkov uvedený v písomnej informácii.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. septembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml roztok na rany s predĺženým uvoľňovaním
bupivakaín/meloxikam

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml roztoku obsahuje 29,25 mg bupivakaínu a 0,88 mg meloxikamu.

Každá injekčná liekovka obsahuje dávku 60 mg/1,8 mg bupivakaínu/meloxikamu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje: kopolymér DETOSU/trietylenglykol/trietylenglykol-polyglykolid, triacetín,
dimetylsulfoxid, kyselinu maleínovú.

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Roztok na rany s predĺženým uvoľňovaním

1 x 10 ml injekčná liekovka, 1 hrot s ventilom na injekčnú liekovku, 1 striekačka typu Luer lock
a 1 aplikátor typu Luer lock.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intraléziové použitie.

Len na jednorazové použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.
Pripravte tesne pred použitím.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1478/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA INJEKČNEJ LIEKOVKY****1. NÁZOV LIEKU**

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml roztok na rany s predĺženým uvoľňovaním
bupivakaín/meloxikam

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml roztoku obsahuje 29,25 mg bupivakaínu a 0,88 mg meloxikamu.

Každá injekčná liekovka obsahuje dávku 60 mg/1,8 mg bupivakaínu/meloxikamu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Roztok na rany s predĺženým uvoľňovaním
1 x 10 ml injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intraléziové použitie.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
Pripravte tesne pred použitím.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Heron Therapeutics, B.V.

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1478/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml roztok na rany s predĺženým uvoľňovaním
bupivakaín/meloxikam
Intraléziové použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

60 mg/1,8 mg/dávka

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml roztok na rany s predĺženým uvoľňovaním
bupivakaín/meloxikam

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml roztoku obsahuje 29,25 mg bupivakaínu a 0,88 mg meloxikamu.

Každá injekčná liekovka obsahuje dávku 200 mg/6 mg bupivakaínu/meloxikamu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje: kopolymér DETOSU/trietylenglykol/trietylenglykol-polyglykolid, triacetín,
dimetylsulfoxid, kyselinu maleínovú.

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Roztok na rany s predĺženým uvoľňovaním

1 x 10 ml injekčná liekovka, 1 hrot s ventilom na injekčnú liekovku, 1 striekačka typu Luer lock
a 1 aplikátor typu Luer lock.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intraléziové použitie.

Len na jednorazové použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

Pripravte tesne pred použitím.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1478/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA INJEKČNEJ LIEKOVKY****1. NÁZOV LIEKU**

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml roztok na rany s predĺženým uvoľňovaním
bupivakaín/meloxikam

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml roztoku obsahuje 29,25 mg bupivakaínu a 0,88 mg meloxikamu.

Každá injekčná liekovka obsahuje dávku 200 mg/6 mg bupivakaínu/meloxikamu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Roztok na rany s predĺženým uvoľňovaním
1 x 10 ml injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intraléziové použitie.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
Pripravte tesne pred použitím.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Heron Therapeutics, B.V.

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1478/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml roztok na rany s predĺženým uvoľňovaním
bupivakaín/meloxicam
Intraléziové použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

200 mg/6 mg/dávka

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml roztok na rany s predĺženým uvoľňovaním
bupivakaín/meloxikam

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml roztoku obsahuje 29,25 mg bupivakaínu a 0,88 mg meloxikamu.

Každá injekčná liekovka obsahuje dávku 400 mg/12 mg bupivakaínu/meloxikamu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje: kopolymér DETOSU/trietylenglykol/trietylenglykopolyglykolid, triacetín,
dimetylsulfoxid, kyselinu maleínovú.

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Roztok na rany s predĺženým uvoľňovaním

1 x 20 ml injekčná liekovka, 1 hrot s ventilom na injekčnú liekovku, 2 striekačky typu Luer lock
a 2 aplikátory typu Luer lock.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intraléziové použitie.

Len na jednorazové použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

Pripraviť tesne pred použitím.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1478/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA INJEKČNEJ LIEKOVKY****1. NÁZOV LIEKU**

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml roztok na rany s predĺženým uvoľňovaním
bupivakaín/meloxikam

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml roztoku obsahuje 29,25 mg bupivakaínu a 0,88 mg meloxikamu.

Každá injekčná liekovka obsahuje dávku 400 mg/12 mg bupivakaínu/meloxikamu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Roztok na rany s predĺženým uvoľňovaním
1 x 20 ml injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intraléziové použitie.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
Pripravte tesne pred použitím.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Heron Therapeutics, B.V.

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1478/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml roztok na rany s predĺženým uvoľňovaním
bupivakaín/meloxicam
Intraléziové použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

400 mg/12 mg/dávka

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml roztok na rany s predĺženým uvoľňovaním

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml roztok na rany s predĺženým uvoľňovaním

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml roztok na rany s predĺženým uvoľňovaním

bupivakaín/meloxikam

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Zynrelef a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Zynrelef
3. Ako vám podajú Zynrelef
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zynrelef
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Zynrelef a na čo sa používa

Zynrelef obsahuje lieky bupivakaín a meloxikam.

- Bupivakaín patrí do skupiny liekov nazývaných lokálne anestetiká.
- Meloxikam patrí do skupiny liekov nazývaných nesteroidné protizápalové lieky (NSAID).

Zynrelef bude aplikovať váš lekár počas chirurgického zákroku.

Zynrelef sa používa u dospelých na zníženie bolesti z malých až stredne veľkých rán po chirurgickom zákroku.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Zynrelef

Nesmie vám byť podaný Zynrelef:

- ak ste v **poslednom trimestri tehotenstva** (od 30 týždňa). Pozri časť týkajúcu sa tehotenstva,
- ak ste **alergický na bupivakaín a/alebo meloxikam** alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste **alergický** na iné lokálne anestetiká rovnakej triedy ako je bupivakaín (ako napríklad **lidokaín, mepivakaín, prilokaín, levobupivakaín a ropivakaín**),
- ak sa u vás niekedy **po užití kyseliny acetylsalicylovej, účinnej látky prítomnej v mnohých liekoch používaných na úľavu od bolesti a zníženie horúčky, ako aj na prevenciu zrážania krvi, alebo iných nesteroidových protizápalových liekov vyvinul:**
 - sipot, pocit tesnosti v hrudníku, dýchavičnosť (astma),
 - upchatie nosa spôsobené opuchom nosovej sliznice (nosové polypy),
 - kožné vyrážky/žihľavka (urtikária) alebo závažné kožné reakcie,
 - náhly opuch kože alebo sliznice, ako je opuch okolo očí, tváre, pier, úst alebo hrdla, ktoré môžu spôsobiť ťažkosti s dýchaním (angioneurotický edém),
- počas **zákroku srdcového bypassu** (aortokoronárne premostenie),

- ak máte **závažné srdcové zlyhanie**,
- ak máte **závažné problémy s pečeňou**,
- ak máte **závažné zlyhanie obličiek a nepodstupujete dialýzu**.

Ak si nie ste istí, či sa vás niečo z hore uvedeného týka, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako vám podajú Zynrelef.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám podajú Zynrelef, sa obráťte na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak máte problémy so srdcom, ak ste prekonali cievnu mozgovú príhodu alebo ak si myslíte, že u vás môže existovať riziko takýchto ochorení, pretože lieky ako je meloxikam prítomný v Zynrelefe sa môžu spájať s mierne zvýšeným rizikom srdcového záchvatu („infarkt myokardu“) alebo cievnej mozgovej príhody,
- ak máte alebo ste v minulosti mali krvácanie do žalúdka alebo čriev, žalúdočný vred alebo zápal žalúdka (gastritídu), pretože lieky ako je meloxikam prítomný v Zynrelefe môžu zhoršiť tieto ochorenia,
- ak sa u vás vyvinie kožná reakcia, a to najmä do prvého týždňa po chirurgickom zákroku. Váš lekár bude dôkladne sledovať kožné reakcie a Zynrelef vám už nikdy nebude môcť byť podaný,
- ak máte poruchu funkcie obličiek alebo ochorenie obličiek,
- ak máte poruchu funkcie pečene alebo ochorenie pečene,
- ak máte vysoké hladiny draslíka v krvi (hyperkaliémiu),
- ak podstupujete chirurgický zákrok na úpravu vybočeného palca (hallux valgus) na chodidle, pretože u pacientov podstupujúcich tento chirurgický zákrok sa pozorovalo zhoršené hojenie rany. Váš lekár si má byť vedomý toho, že sa má vyhnúť podaniu nadmerného objemu Zynrelefu.

U pacientov dostávajúcich pooperačné intraartikulárne nepretržité infúzie lokálnych anestetík (jednej zo zložiek tohto lieku) sa hlásil výskyt chondrolyzy (rozpad chrupavky). Váš lekár si má byť vedomý toho, že Zynrelef nie je určený na podávanie intraartikulárnou cestou.

Ak si nie ste istý, či sa vás niečo z hore uvedeného týka, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako vám podajú Zynrelef.

Deti a dospievajúci

Zynrelef sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a Zynrelef

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi**. Je to preto, že Zynrelef môže ovplyvniť spôsob účinku niektorých liekov.

Predovšetkým **povedzte svojmu lekárovi** alebo lekárnikovi ak užívate/ak ste užívali alebo používate niektoré z nasledujúcich liekov:

- lieky na liečbu nepravidelného srdcového rytmu (arytmia), ako je lidokaín a mexiletín.

Váš lekár musí vedieť o týchto liekoch, aby vám mohol určiť správnu dávku Zynrelefu.

Povedzte tiež svojmu lekárovi ak užívate niektoré z nasledujúcich liekov:

- lieky na liečbu ochorení srdca a obličiek (ako sú inhibítory ACE, blokátory angiotenzínového receptora alebo beta-blokátory).
- akékoľvek diuretiká („odvodňovacie tablety“). Ak užívate diuretiká, váš lekár bude možno sledovať funkciu vašich obličiek.
- lítium - používa sa na liečbu porúch nálady.

Ak si niektorými z týchto liekov nie ste istý, opýtajte sa svojho lekára.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ihned' **oznámte svojmu lekárovi**, ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že by ste mohla byť tehotná alebo ak plánujete otehotnieť. Meloxicam, jeden z liekov v Zynrelefe, môže spôsobiť, že to bude zložitejšie. Ak máte ťažkosti s počatím alebo ak podstupujete vyšetrenia plodnosti, lekár rozhodne, či sa má podať Zynrelef.

Zynrelef sa nesmie podávať, ak ste v posledných 3 mesiacoch tehotenstva, pretože môže uškodiť vášmu nenarodenému dieťaťu a spôsobiť problémy pri pôrode. Vášmu nenarodenému dieťaťu môže spôsobiť problémy s obličkami a srdcom. Môže mať vplyv na náchylnosť ku krvácaniu u vás a vášho dieťaťa a môže spôsobiť oneskorenie alebo predĺženie pôrodu. Zynrelef sa nemá podávať počas prvých 6 mesiacov tehotenstva, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné a pokiaľ vám to neodporučí váš lekár. Ak potrebujete liečbu počas tohto obdobia alebo počas toho, ako sa pokúšate otehotnieť, dávka má byť čo najnižšia. Pri podávaní po 20. týždni tehotenstva môže Zynrelef u vášho nenarodeného dieťaťa zapríčiniť problémy s obličkami, čo môže viesť k malému množstvu plodovej vody, ktorá obklopuje dieťa (oligohydramnión), alebo zapríčiniť zúženie krynej cievy (ductus arteriosus) v srdci dieťaťa. Ak potrebujete liečbu, váš lekár môže odporučiť dodatočné monitorovanie. Počas dojčenia sa používanie Zynrelefu neodporúča.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Zynrelef má veľmi slabý účinok na vašu mentálnu funkciu a koordináciu a môže dočasne zhoršiť vašu pohyblivosť a ostražitosť. Potom, ako vám podajú Zynrelef, neved'te vozidlá ani neobsluhujte stroje, až kým tieto účinky neodznejú.

3. Ako vám podajú Zynrelef

Zynrelef bude aplikovať váš lekár počas chirurgického zákroku. Váš lekár vám určí správnu dávku v závislosti od typu chirurgického zákroku, ktorý podstupujete. Ak ste starší pacient, váš lekár sa môže rozhodnúť o znížení dávky.

Váš lekár zaistí, aby ste mali po celý čas dostatočnú úľavu od bolesti.

Ak vám podali príliš veľa Zynrelefu

Pri závažných vedľajších účinkoch spôsobených príliš veľkým množstvom Zynrelefu je potrebná špeciálna liečba a váš ošetrojúci lekár je vyškolený na zvládnutie takýchto situácií.

Vyhľadajte čo najskôr lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto skorých prejavov podania príliš veľkého množstva Zynrelefu:

- pocit závratu alebo točenie hlavy,
- stĺpnutie pier a oblasti okolo úst,
- stĺpnutie jazyka,
- problémy so sluchom,
- problémy so zrakom.

Závažnejšie vedľajšie účinky podania príliš veľkého množstva Zynrelefu zahŕňajú problémy s rečou, svalové záškľby, tras, chvenie, kŕče (záchvaty) a stratu vedomia. Ak sa vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, **okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.**

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Dôležité vedľajšie účinky, ktoré treba sledovať:

V klinických štúdiách sa u pacientov liečených Zynrelefom hlásili nasledujúce vedľajšie účinky:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb):

- závraty

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 osôb):

- neobvykle pomalý srdcový rytmus,
- nízky krvný tlak,
- nepríjemný telesný pach,
- infekcia kože (celulitída),
- abnormálne hojenie vrátane opätovného otvorenia rany na mieste chirurgického zákroku vybočeného palca (hallux valgus) na chodidle,
- opuch, sčervenanie, pocit tepla alebo infekcia na mieste chirurgického zákroku,
- opuch spodnej časti nôh alebo rúk,
- zmena chuti.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Zynrelef

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v uvedenom mesiaci.

Uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

Zvyčajne bude Zynrelef uchovávať váš lekár alebo bude uchovávaný v nemocnici a oni sú zodpovední za kvalitu lieku pri otvorení, ak sa nepoužije ihneď. Tento liek sa má pred použitím vizuálne skontrolovať. Má sa použiť len číry roztok, neobsahujúci žiadne častice, a len ak je balenie nepoškodené. Váš lekár vhodným spôsobom liek zlikviduje.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Zynrelef obsahuje

- Liečivá sú bupivakaín a meloxikam. Jeden ml roztoku obsahuje 29,25 mg of bupivakaínu a 0,88 mg meloxikamu.
- Zynrelef roztok na rany s predĺženým uvoľňovaním sa dodáva v nasledujúcich dávkach:
 - 60 mg/1,8 mg bupivakaínu/meloxikamu,
 - 200 mg/6 mg bupivakaínu/meloxikamu,
 - 400 mg/12 mg bupivakaínu/meloxikamu.
- Ďalšie zložky sú kopolymér DETOSU/trietylenglykol/ trietylenglykol-polyglykolidu, triacetín, dimetylsulfoxid a kyselina maleínová.

Ako vyzerá Zynrelef a obsah balenia

Zynrelef je roztok na rany s predĺženým uvoľňovaním na intraléziové použitie (aplikáciu na miesto chirurgického zákroku). Je to číry, svetložltý až žltý roztok.

Každé balenie Zynrelefu obsahuje 1 x 10 ml alebo 1 x 20 ml jednorazovú sklenenú injekčnú liekovku v osobitnej škatuli a sterilné, jednotlivo zabalené komponenty na prípravu a podanie:

- 60 mg bupivakaínu a 1,8 mg meloxikamu: jedna 10 ml jednorazová injekčná liekovka, 1 hrot s ventilom na injekčnú liekovku, jedna 3 ml striekačka typu Luer lock a 1 aplikátor typu Luer lock.
- 200 mg bupivakaínu a 6 mg meloxikamu: jedna 10 ml jednorazová injekčná liekovka, 1 hrot s ventilom na injekčnú liekovku, jedna 12 ml striekačka typu Luer lock a 1 aplikátor typu Luer lock.
- 400 mg bupivakaínu a 12 mg meloxikamu: jedna 20 ml jednorazová injekčná liekovka, 1 hrot s ventilom na injekčnú liekovku, dve 12 ml striekačky typu Luer lock a 2 aplikátory typu Luer lock.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

NÁVOD NA POUŽITIE ZYNRELEFU

1. Zynrelef je určený len na podanie ako jednorazová dávka.
2. Zynrelef sa dodáva ako aplikačné balenie obsahujúce jednorazovú sklenenú injekčnú liekovku a nasledujúce sterilné komponenty: striekačka(-y) typu Luer lock, hrot s ventilom na injekčnú liekovku a aplikátor(-y) typu Luer lock.
3. Zynrelef je viskózný roztok, ktorý sa má pripraviť a podať len so sterilnými komponentmi dodávanými v aplikačnom balení Zynrelef.
4. Obsah liekoviek Zynrelef je sterilný. Vonkajší povrch nie je sterilný. Počas manipulácie s liekom sa musia dodržiavať prísne sterilné techniky, aby sa zabránilo jeho mikrobiálnej kontaminácii.

Príprava

Dostupné sú nasledujúce 3 aplikačné balenia Zynrelefu:

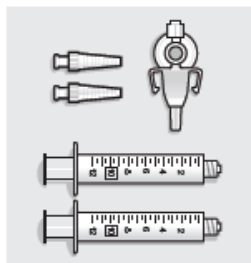
Forma lieku	Veľkosť striekačky	Počet striekačiek	Objem na odobratie v každej striekačke ^a	Podaný objem
60 mg/1,8 mg roztoku bupivakaínu/meloxikamu v 10 ml injekčnej liekovke	3 ml	1	2,3 ml	2,0 ml
200 mg/6 mg roztoku bupivakaínu/meloxikamu v 10 ml injekčnej liekovke	12 ml	1	7 ml	6,7 ml
400 mg/12 mg roztoku bupivakaínu/meloxikamu v 20 ml injekčnej liekovke	12 ml	2	7 ml (celkom 14 ml)	13,5 ml

^a Odobratý objem zahŕňa objem, ktorý zostane v aplikátore typu Luer lock

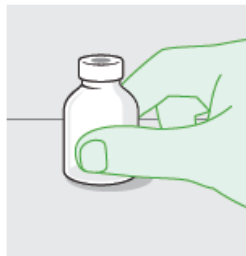
Návod na prípravu a podanie lieku

Pri príprave v operačnej sále sa odporúča, aby tento liek pripravoval 2-členný tím: jedna **sterilná** (zobrazená modrou) a jedna **nesterilná** (zobrazená zelenou)

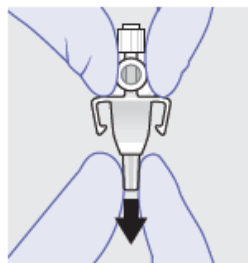
1. Pripravte komponenty



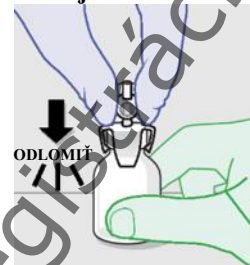
2. Pripravte injekčnú liekovku



3. Odstráňte ochranný obal



4. Pripojte hrot s ventilom na injekčnú liekovku



STERILNÉ

Otvorte všetky komponenty na sterilnom podklade.

Poznámka: Pripravte všetky injekčné liekovky dodávané v súprave.

Nenahradzujte žiaden z komponentov.

NESTERILNÉ

- A) Odklopte viečko injekčnej liekovky a položte ju na stabilný, nesterilný povrch.
- B) Membránu očistite alkoholovým tampónom.
- C) Injekčnú liekovku držte pripravenú pre sterilnú osobu, ktorá bezpečne zasunie hrot s ventilom injekčnej liekovky.

Neodstraňujte zátku ani sa nepokúšajte vyliat obsah injekčnej liekovky.

STERILNÉ

- A) Z hrotu injekčnej liekovky odstráňte modrú ochrannú fóliu.
- B) Odstráňte viečko typu Luer.

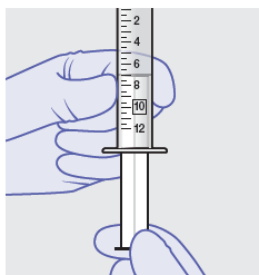
STERILNÉ

Pretlačte hrot cez membránu injekčnej liekovky až kým „nezapadne“ na miesto. Držte hrot s ventilom injekčnej liekovky za hrdlo adaptéra, aby ste zachovali sterilitu hrotu s ventilom a sterilnej osoby.

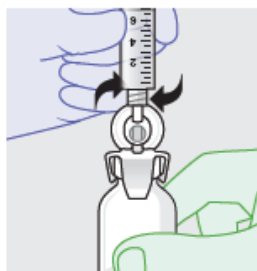
NESTERILNÉ

Injekčnú liekovku držte, pokým sterilná osoba pripojí hrot.
Poznámka: Odporúča sa vykonať to na pevnom, rovnom povrchu.

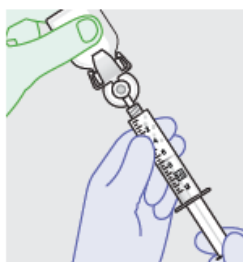
5. Pripravte striekačku



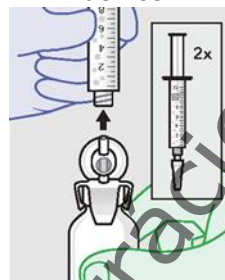
6. Pripravte odobranie lieku



7. Odoberte liek



8. Pripevnite aplikátor typu Luer lock



STERILNÉ

Naplňte striekačku rovnakým množstvom vzduchu ako je množstvo lieku, ktorý plánujete odobrať. Vzduch zo striekačky sa vytlačí do injekčnej liekovky v kroku 7 potom, ako sa injekčná liekovka obráti dnom nahor a liek zaplní hrdlo injekčnej liekovky.

STERILNÉ

Pripojte vzduchom naplnenú striekačku k hrotu s ventilom injekčnej liekovky. *Poznámka: Počas celého procesu odobrania lieku sa vyhnite vtlačeniu alebo pumpovaniu piestu smerom nahor a nadol.*

NESTERILNÉ

Pokiaľ je pripojená striekačka, držte injekčnú liekovku na mieste.

STERILNÉ

- A) Pomocou striekačky otočte injekčnú liekovku dnom nahor.
 - B) Nechajte liek natiecť do hrdla injekčnej liekovky.
 - C) Vtlačte vzduch do injekčnej liekovky a počkajte, kým nevystúpi vzduchová bublina hore.
 - D) Odoberte liek do striekačky. Je normálne, že v striekačke budú malé vzduchové bublinky.
- Poznámka: Liek je veľmi hustý. Odoberanie môže trvať niekoľko minút.*

NESTERILNÉ

Ak je to potrebné, môžete pomôcť sterilnej osobe obrátiť injekčnú liekovku dnom nahor tak, že nesterilnú injekčnú liekovku budete držať.

STERILNÉ

- A) Vráťte injekčnú liekovku na nesterilný povrch.
- B) Vytiahnite striekačku z injekčnej liekovky a pripojte aplikátor typu Luer lock.
- C) Položte injekčnú striekačku na sterilný povrch.
- D) (v prípade potreby) Opakujte kroky 5-8 s druhou striekačkou.

NESTERILNÉ

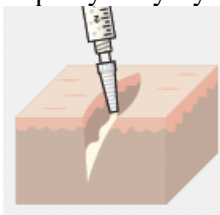
Ak je to potrebné, držte injekčnú liekovku na pripojenie druhej striekačky.

Tento liek sa má pripraviť len tesne pred použitím. Tento liek sa nemôže pripraviť a uchovávať pred použitím.

Návod na podanie lieku - pred prvým použitím lieku si prečítajte tieto informácie. Zynrelef sa má podávať pomocou striekačky a aplikátora typu Luer lock dodávaných v aplikačnom balení.

1. Zynrelef sa aplikuje bez použitia ihly na miesto chirurgického zákroku po záverečnom vypláchnutí a odsatí a pred zašitím. Ak je zahrnutých viac tkanivových vrstiev, Zynrelef aplikujte po záverečnom vypláchnutí a odsatí každej vrstvy pred jej uzavretím.
2. Pomocou aplikátora typu Luer lock pripojeného k striekačke aplikujte Zynrelef do tkanív v rámci miesta chirurgického zákroku, ktoré by mohli viesť ku vzniku bolesti.

3. Na pokrytie tkaniva použite dostatočné množstvo roztoku. Pri malých priestoroch zaistite, aby nebol prítomný nadbytok roztoku, ktorý by mohol pri zatváraní rany vytekať. Pred uzavretím alebo počas uzavretia operačnej rany zotrite prebytočný Zynrelef z kože.



4. Zynrelef aplikujte len na vrstvy tkaniva nachádzajúce sa pod kožným rezom a nie priamo na kožu.
5. Množstvo potrebného Zynrelefu závisí od plochy tkaniva, ktorá bude chirurgicky ošetrovaná. Maximálny celkový objem dávky je približne 14 ml. Zynrelef sa ľahko nanaša a pokrýva veľké plochy.
6. Zynrelef nerozkladá sutúry. Pri uťahovaní uzlov pomocou monofilamentových stehov môže kontakt so Zynrelefom spôsobiť uvoľnenie alebo rozviazanie uzlov v dôsledku viskozity Zynrelefu. Minimalizujte podávanie Zynrelefu v blízkosti línie rezu a pred šitím zotrite prebytočný Zynrelef z kože. Pri monofilamentových stehoch sa odporúča použiť tri alebo viac uzlov s koncovým viacnásobným uzlom (napr. chirurgickým uzlom). Zvážte použitie pletených alebo ostnatých stehov, najmä pri uzatváraní hlbších vrstiev.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

PRÍLOHA IV

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK
ROZHODNUTIA (ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCII**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre bupivakaín/meloxikam dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje o užívaní bupivakaínu/meloxikamu počas dojčenia na základe výsledkov skúšania HTX-011-220 (ktoré poukazujú na to, že bupivakaín/meloxikam sa vylučuje do ľudského mlieka počas 6 – 8 dní) a informácie o užívaní počas tehotenstva na základe usmernení PRAC pre lieky obsahujúce NSAID (EMA/CMDh/642745/2022) je PRAC toho názoru, že informácie o lieku je potrebné príslušným spôsobom doplniť. Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre bupivakaín/meloxikam je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) bupivakaín/meloxikam je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).