

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml raztopina za rane s podaljšanim sproščanjem

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml raztopina za rane s podaljšanim sproščanjem

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml raztopina za rane s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine vsebuje 29,25 mg bupivakaina in 0,88 mg meloksikama.

Zdravilo Zynrelef raztopina s podaljšanim sproščanjem je na voljo v naslednjih odmerkih:

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za rane s podaljšanim sproščanjem.

Bistra, svetlo rumena do rumena viskozna tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zynrelef je indicirano za zdravljenje somatske pooperativne bolečine zaradi majhnih do srednje velikih kirurških ran pri odraslih (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Zynrelef se mora dajati v okolju, kjer so na voljo usposobljeno osebje in oprema za hitro zdravljenje bolnikov, ki kažejo znake toksičnosti za živčevje ali srce.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je odvisen od velikosti operativnega mesta in količine, ki je potrebna, da se prekrijejo prizadeta tkiva na kirurškem mestu, ki bi lahko povzročila bolečino. Treba se je prepričati, da ni prisoten višek raztopine, ki bi se lahko iztisnil iz operativnega mesta med zapiranjem, še zlasti pri majhnih omejenih kirurških prostorih (glejte poglavje 4.4).

Pri prostornini, ki jo je treba odvzeti, je upoštevan mrtvi prostor v aplikatorju luer lock. Primeri prostornin, ki jih je treba odvzeti, in odmerkov, ki so na voljo za uporabo, so naslednji:

- Bunionektomija – do 2,3 ml (60 mg/1,8 mg).
- Odprta ingvinalna herniorafija – do 10,5 ml (300 mg/9 mg).

Največji skupni uporabljeni odmerek zdravila Zynrelef ne sme preseči 400 mg/12 mg (približno 14 ml).

Uporaba z drugimi anestetiki

Ko se zdravilo Zynrelef uporablja skupaj z drugimi lokalnimi anestetiki, je treba upoštevati skupno izpostavljenost lokalnim anestetikom v obdobju 72 ur. Skupni največji uporabljeni odmerek bupivakaina ne sme preseči 400 mg/dan.

Posebne populacije

Starejši bolniki (≥ 65 let starosti)

Starejšim bolnikom je treba dajati zmanjšane odmerke, primerno njihovi starosti in telesnemu stanju. Ker lahko imajo starejši bolniki zmanjšano delovanje ledvic, je to treba upoštevati pri izbiri odmerka.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerka zdravila Zynrelef ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Uporaba zdravila Zynrelef je kontraindicirana pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, ki se ne zdravijo z dializo (glejte poglavje 4.3), uporaba pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, ki se zdravijo z dializo, pa ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerka zdravila Zynrelef ni potrebno. Bolnike je treba spremljati glede znakov poslabšanja delovanja jeter (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Uporaba zdravila Zynrelef je kontraindicirana pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Zynrelef pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Intralezijska uporaba.

Zdravilo Zynrelef je namenjeno za nanos na operativno mesto.

Zdravilo Zynrelef je namenjeno za aplikacijo enkratnega odmerka.

Zdravilo Zynrelef se sme pripraviti in aplicirati samo s sterilnimi komponentami, ki so priložene v kompletu za poseg (nastavek za vialo z ventilom, injekcijska brizga, aplikator luer lock). Celotna navodila za uporabo so v navodilu za uporabo, namenjenem zdravstvenim delavcem.

Zdravilo Zynrelef je treba nanesti na operativno mesto po končnem izpiranju in odsesavanju ter pred šivanjem. Če je vpletenih več plasti tkiva, je treba raztopino nanesti po končnem izpiranju in odsesavanju vsake plasti pred zaprtjem.

Zdravilo Zynrelef se ne injicira. Treba ga je brez igle nanesti na plasti tkiva pod kožnim rezom. Raztopina se ne sme nanašati na kožo. Treba je nanesti dovolj raztopine za prekritje tkiv. Obrišite odvečno količino zdravila Zynrelef s kože pred ali med zapiranjem rane.

Pri zavezovanju vozlov z monofilamentnimi šivi lahko stik z zdravilom Zynrelef povzroči razrahljanje ali razvez vozlov zaradi viskoznosti zdravila Zynrelef. Zmanjšajte dajanje zdravila Zynrelef blizu linije reza in pred šivanjem obrišite s kože in odvečno količino zdravila Zynrelef. Pri monofilamentnih šivih so priporočljivi trije (3) ali več vozlov, ki se zaključijo z večstranskim vozlom (npr. kirurški vozel). Razmislite o prepletenih ali zobatih šivih, zlasti za zapiranje globljih plasti.

Za navodila glede priprave zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

- Bolniki z znano preobčutljivostjo na kateri koli lokalni anestetik amidnega tipa ali nesteroidna protivnetna zdravila (non-steroidal antiinflammatory drugs - NSAID). Meloksikam se ne sme dajati bolnikom, pri katerih so se razvili znaki astme, nosnih polipov, angionevrotičnega edema ali urtikarije po dajanju acetilsalicilne kisline ali drugih NSAID.
- Tretji trimester nosečnosti (glejte poglavje 4.6).
- Operacija obkroga koronarne arterije s presadkom (coronary artery bypass graft - CABG) (glejte poglavje 4.4).
- Hudo srčno popuščanje (glejte poglavje 4.4).
- Huda okvara delovanja jeter (glejte poglavje 4.4).
- Huda okvara ledvic, ki se ne zdravi z dializo (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinkovitost in varnost nista bili dokazani pri obsežnih kirurških posegih, vključno z abdominalnimi, vaskularnimi in torakalnimi kirurškimi posegi (glejte poglavje 5.1). Priporočamo, da tega zdravila ne uporabljate pri obsežnih kirurških posegih.

Sistemska toksičnost lokalnih anestetikov (local anaesthetic systemic toxicity - LAST)

Ker v povezavi z aplikacijo bupivakaina obstaja možno tveganje za hude smrtno nevarne neželene učinke, se mora vsako zdravilo, ki vsebuje bupivakain, dajati v okolju, kjer so na voljo usposobljeni osebje in oprema za hitro zdravljenje bolnikov, ki kažejo znake toksičnosti za živčevje ali srce.

Bupivakain lahko povzroči akutne toksične učinke na osrednji živčni in srčno-žilni sistem, če se uporablja za postopke lokalne anestezije, ki povzročijo visoke koncentracije učinkovine v krvi. To še zlasti velja v primeru nenamerne intravaskularne aplikacije ali injiciranja v močno ožiljene predele. V povezavi z visokimi sistemskimi koncentracijami bupivakaina so poročali o ventrikularni aritmiji, ventrikularni fibrilaciji, nenadnemu srčno-žilnemu kolapsu in smrti. Odgovorni zdravnik mora izvajati potrebne previdnostne ukrepe za preprečitev sistemske toksičnosti lokalnih anestetikov (glejte poglavje 4.2).

Bolniki, pri katerih je potrebna posebna pozornost, da se zmanjša tveganje za nevarne neželene učinke, so med drugimi:

- Starejši bolniki in bolniki v slabem splošnem stanju morajo prejeti zmanjšane odmerke, primerne svojemu telesnemu stanju.
- Bolniki z delnim ali popolnim srčnim blokom, ker lahko lokalni anestetiki deprimirajo miokardno prevajanje.
- Bolniki z napredovalo boleznijo jeter ali hudo motnjo delovanja ledvic.

Toksični učinki lokalnih anestetikov so aditivni, zato je pri njihovi uporabi potrebna previdnost, vključno s spremljanjem glede nevroloških in srčno-žilnih učinkov, povezanih z LAST.

Srčno-žilni sistem

Klinična preskušanja in epidemiološki podatki kažejo, da je uporaba nekaterih NSAID (še zlasti pri velikih odmerkih in dolgotrajnem zdravljenju) lahko povezana z majhnim povečanjem tveganja za arterijske trombotske dogodke (npr. miokardni infarkt ali možgansko kap). Ni dovolj podatkov, da bi bilo mogoče izključiti tovrstno tveganje pri zdravlilu Zynrelef. Uporabi zdravila Zynrelef pri bolnikih z nedavnim miokardnim infarktom se je treba izogibati, razen če se pričakuje, da bodo koristili odtehtale tveganje za ponavljajoče se srčno-žilne trombotske dogodke.

Bolniki z neobvladano hipertenzijo, kongestivnim srčnim popuščanjem, ugotovljeno ishemično srčno boleznijo, periferno arterijsko boleznijo in/ali možgansko-žilno boleznijo se smejo zdraviti z zdravilom Zynrelef le po skrbni presoji.

Prebavila

Pri vseh NSAID so v vseh obdobjih zdravljenja poročali o gastrointestinalnih (GI) krvavitvah, razjedah ali perforacijah, ki so lahko smrtni, in sicer v prisotnosti opozorilnih simptomov ali anamneze resnih GI dogodkov ali brez njih. Ker zdravilo Zynrelef vsebuje meloksikam, ki je NSAID, morajo biti zdravstveni delavci ves čas pozorni na znake in simptome GI razjede in krvavitve. V primeru suma na resen GI neželeni učinek je treba takoj začeti z oceno in zdravljenjem.

Tveganje za GI krvavitve, razjede ali perforacije se pri bolnikih z anamnezo razjed in starejših bolnikih povečuje z večanjem odmerkov NSAID. Pri teh bolnikih in pri bolnikih, ki potrebujejo sočasno zdravljenje z majhnim odmerkom acetilsalicilne kisline ali drugih učinkovin, za katero je verjetno, da bo povečalo GI tveganje, je treba razmisliti o kombinirani terapiji z varovalnimi zdravili (npr. misoprostolom ali zaviralci protonske črpalke) (glejte spodnje besedilo in poglavje 4.5).

Bolnikom z anamnezo GI toksičnosti, še zlasti starejšim bolnikom, je treba svetovati, da poročajo o vsakem nenavadnem abdominalnem simptomu (še zlasti GI krvavitvi).

Priporoča se previdnost pri bolnikih, ki prejemajo sočasna zdravila, ki bi lahko povečala tveganje za razjede ali krvavitve, kot so heparin, antikoagulanti, kot je varfarin, ali drugi NSAID, vključno z acetilsalicilno kislino, ki se daje v protivnetnih odmerkih (≥ 1 g pri enojnem odmerku ali ≥ 3 g pri skupnem dnevnem odmerku) (glejte poglavje 4.5).

Resne kožne reakcije

Pri uporabi meloksikama so poročali o smrtno nevarnih kožnih reakcijah (Stevens-Johnsonov sindrom [SJS] in toksična epidermalna nekroliza [TEN]). Bolnikom je treba svetovati glede znakov in simptomov ter jih natančno spremljati glede kožnih reakcij. Tveganje za pojav SJS ali TEN je največje v prvih tednih zdravljenja. Če se je pri bolniku pojavil SJS ali TEN pri uporabi meloksikama, nikoli ne sme dobiti zdravila Zynrelef.

Spremljanje delovanja jeter in ledvic

Pri meloksikamu so poročali o občasnih zvečanjih koncentracij transaminaz v serumu, zvečanjih bilirubina v serumu ali drugih parametrov delovanja jeter ter o povečanjih kreatinina v serumu in dušika sečnine v krvi ter tudi drugih spremembah pri laboratorijskih preiskavah. V večini primerov je šlo za prehodne in blage anomalije. Bolnike je treba spremljati glede znakov poslabšanja delovanja ledvic ali jeter.

Toksičnost za ledvice in okvara ledvic

Toksičnost za ledvice so opazili pri bolnikih, pri katerih imajo ledvični prostaglandini kompenzacijsko vlogo pri vzdrževanju ledvične perfuzije. Pri teh bolnikih lahko dajanje NSAID povzroči od odmerka odvisno zmanjšanje tvorbe prostaglandinov in posledično krvnega pretoka v ledvicah, kar lahko povzroči očitno ledvično dekompenzacijo. Tveganje za ta učinek je največje pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, nefrotskim sindromom, lopusno nefropatijo, dehidracijo, hipovolemijo, srčnim popuščanjem ali hudo okvaro delovanja jeter ter pri bolnikih, ki jemljejo diuretike, zaviralce angiotenzinske konvertaze (angiotensin converting enzyme - ACE) ali antagoniste angiotenzina II, in pri starejših bolnikih.

Pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter, srčnim popuščanjem, dehidracijo ali hipovolemijo je treba po dajanju zdravila Zynrelef spremljati delovanje ledvic.

Učinki, ki jih ima meloksikam na ledvice, lahko pospešijo napredovanje motnje delovanja ledvic pri bolnikih, ki že imajo bolezen ledvic.

Informacij iz kontroliranih kliničnih študij v zvezi z uporabo meloksikama pri bolnikih z napredovalo boleznijo ledvic ni na voljo. Ker se nekateri presnovki meloksikama izločajo skozi ledvice, uporaba zdravila Zynrelef ni priporočljiva pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, ki se zdravijo z dializo, razen če

se pričakuje, da bodo koristili odtehtale tveganje za poslabšanje delovanja ledvic. Zdravilo Zynrelef je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, ki se ne zdravijo z dializo (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter

Ker se bupivakain presnavlja v jetrih, je pri uporabi velikih odmerkov pri bolnikih z boleznijo jeter potrebna previdnost. Pri bolnikih s hudo boleznijo jeter je tveganje za razvoj toksičnih plazemskih koncentracij večje, ker ne morejo normalno presnavljati lokalnih anestetikov. Uporaba zdravila Zynrelef je kontraindicirana pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Hiperkaliemija

Pri uporabi meloksikama so poročali o povečanih koncentracijah kalija, vključno s hiperkaliemijo, pri bolnikih z diabetesom ali bolnikih, ki so prejeli sočasno zdravljenje, za katero je znano, da povečuje koncentracije kalija. Zdravilo Zynrelef se pri bolnikih s hiperkaliemijo sme uporabljati le, če koristi odtehtajo tveganja.

Hondroliza

V obdobju trženja so poročali o hondrolizi pri bolnikih, ki so po kirurškem posegu prejeli intraartikularno kontinuirano infuzijo lokalnih anestetikov. Pri večini primerov hondrolize, o katerih so poročali, je šlo za ramenski sklep. Zaradi več udeleženih dejavnikov in neskladij v strokovni literaturi v povezavi z mehanizmom delovanja vzročna povezava ni dokazana. Intraartikularni kontinuirani infuziji zdravila Zynrelef se je treba izogibati.

Slabše celjenje ran

Pri bolnikih po bunionektomiji so opazili slabše celjenje ran (glejte poglavje 4.8). Pri majhnih, prostorsko omejenih kirurških mestih ne smete uporabiti prevelike količine zdravila (glejte poglavje 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Bupivakain

Bupivakain je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki prejemajo druge lokalne anestetike ali učinkovine, ki so strukturno sorodne lokalnim anestetikom amidnega tipa, npr. nekatere antiaritmike, kot sta lidokain in meksiletin, saj so sistemski toksični učinki aditivni (glejte poglavje 4.4).

Meloksikam

Zaviralci ACE, antagonisti angiotenzina II

NSAID lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzina II ali beta-blokatorjev (vključno s propranololom).

Pri bolnikih, ki so starejši, imajo zmanjšan volumen telesnih tekočin (vključno s tistimi, ki prejemajo terapijo z diuretiki) ali ki imajo okvaro ledvic, lahko sočasno dajanje NSAID z zaviralci ACE ali antagonisti angiotenzina II povzroči poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno odpovedjo ledvic, ki je ponavadi reverzibilno.

Bolnike, ki se zdravijo z zaviralci ACE, antagonisti angiotenzina II ali beta-blokatorji, je treba po zdravljenju z zdravilom Zynrelef spremljati, da se prepričate o vzpostavitvi želenega krvnega tlaka. Bolnike, ki so starejši, imajo zmanjšan volumen telesnih tekočin ali ki imajo okvaro ledvic, je treba spremljati glede znakov poslabšanja delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).

Diuretiki

Bolnike, ki se zdravijo z diuretiki, je treba po zdravljenju z zdravilom Zynrelef spremljati glede znakov poslabšanja delovanja ledvic, poleg tega pa je treba tudi zagotoviti učinkovitost diuretikov, vključno z antihipertenzivnimi učinki.

Litij

Pri NSAID so poročali o povečanju koncentracij litija v krvi (zaradi zmanjšane izločanja litija skozi ledvice), ki lahko dosežejo toksične vrednosti. Sočasna uporaba litija in NSAID ni priporočljiva. Če se zdi, da je uporaba zdravila Zynrelef in litija nujna, je treba bolnike spremljati glede znakov toksičnosti litija po zdravljenju z zdravilom Zynrelef.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi zdravila Zynrelef pri nosečnicah.

Bupivakain

Podatki o uporabi bupivakaina pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih so pokazale zmanjšano preživetje mladičev in embriotoksične učinke (glejte poglavje 5.3).

Meloksikam

Zaviranje sinteze prostaglandinov lahko negativno vpliva na nosečnost in/ali embriofetalni razvoj. Podatki iz epidemioloških študij kažejo na povečano tveganje za spontani splav in srčne malformacije in gastrohizo po uporabi zaviralca sinteze prostaglandinov v zgodnji nosečnosti. Absolutno tveganje za srčno malformacijo se je povečalo od manj kot 1 % do približno 1,5 %. Verjame se, da tveganje narašča z velikostjo odmerka in trajanjem terapije. Pri živalih so za dajanje zaviralca sinteze prostaglandinov dokazali, da povzroči povečanje izgube pred implantacijo in po njej ter embrio-fetalne letalitete. Poleg tega so pri živalih, ki so v obdobju organogeneze dobile zaviralec sinteze prostaglandinov, poročali o povečanih pojavnostih različnih malformacij, vključno s srčno-žilnimi.

Od 20. tedna nosečnosti naprej lahko meloksikam v zdravilu Zynrelef povzroči oligohidramnijo, ki je posledica fetalne ledvične disfunkcije. To se lahko pojavi kmalu po zdravljenju in je običajno reverzibilno. Poleg tega so poročali o zoženju arterioznega duktusa (ductus arteriosus) po zdravljenju z meloksikamom v drugem tromesečju, ki je večinoma izzvenelo po prekinitvi zdravljenja. Zato se v prvem in drugem tromesečju nosečnosti zdravila Zynrelef ne sme dajati, razen če je nujno potrebno. Če zdravilo Zynrelef uporablja ženska, ki poskuša zanositi, ali ženska, ki je v prvem in drugem tromesečju nosečnosti, mora biti odmerek najnižji možen. Nekaj dni po izpostavljenosti zdravilu Zynrelef od 20. tedna nosečnosti naprej je treba razmisliti o prenatalnem spremljanju oligohidramnija in zoženja arterioznega duktusa.

V tretjem tromesečju nosečnosti lahko dajanje katerega koli zaviralca sinteze prostaglandinov izpostavi plod naslednjemu:

- Srčno-pljučni toksičnosti (s prezgodnjim zoženjem/zaprtjem ductus arteriosus in pljučno hipertenzijo).
- Okvari delovanja ledvic (glejte zgoraj).

Mater in novorojenčka ob koncu nosečnosti:

- Možnemu podaljšanju časa krvavitve, kar je antiagregacijski učinek, ki se lahko pojavi tudi pri zelo majhnih odmerkih.
- Zaviranju materničnih krčev, kar povzroči zakasnen ali podaljšan porod.

Posledično je zaradi vsebnosti meloksikama uporaba zdravila Zynrelef kontraindicirana v tretjem tromesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Bupivakain in meloksikam se v majhnih količinah izločata v materino mleko. Na podlagi klinične študije bi bil skupni ocenjeni povprečni odmerek bupivakaina in meloksikama, ki bi ga prejeli dojeni otroci iz materinega mleka, približno 0,3 % oziroma 1,0 % na telesno maso prilagojenega materinega odmerka.

Ker pa učinki izpostavljenosti zdravilu Zynrelef na dojene novorojenčke/dojenčke niso znani, se je treba odločiti glede začetka oziroma prenehanja dojenja, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja z zdravilom Zynrelef za mater.

Plodnost

Študij, v katerih bi ocenili učinke zdravila Zynrelef na plodnost pri moških in ženskah, niso izvedli.

Uporaba meloksikama lahko škodljivo vpliva na plodnost pri ženskah, ki poskušajo zanositi. Pri ženskah, ki imajo težave z zanositvijo ali pri katerih se preiskuje morebitna neplodnost, se sme zdravilo Zynrelef uporabljati le, če koristi odtehtajo tveganja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bupivakain ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zdravilo Zynrelef lahko ima zelo blag vpliv na duševne funkcije in koordinacijo celo v odsotnosti očitne toksičnosti za osrednji živčni sistem (OŽS) ter lahko prehodno okvari gibanje in pozornost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinek je bila omotica (15,1 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Naslednji neželeni učinki temeljijo na izkušnjah iz kliničnih preskušanj. V preglednici 1 v nadaljevanju so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti. Znotraj vsake pogostnostne skupine so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene skladno z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Preglednica 1: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri zdravilu Zynrelef

Organski sistem	Zelo pogosto	Pogosti
Bolezni živčevja	omotica	disgevizija
Srčne bolezni		bradikardija
Žilne bolezni		hipotenzija
Bolezni kože in podkožja		nenormalen vonj kože
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		celulitis slabše celjenje* lokalna reakcija lokalna oteklina lokalni eritem periferna oteklina

* Slabše celjenje ran, vključno z dehiscenco rane, so opazili pri bolnikih po bunionektomiji (modelu kirurškega posega, pri katerem je za instilacijo zdravila na voljo majhen, prostorsko omejen prostor).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Bupivakain

Nenamerno intravaskularno injiciranje bupivakaina lahko povzroči takojšnje (v nekaj sekundah ali minutah) sistemske toksične reakcije. V primeru prevelikega odmerjanja sistemska toksičnost nastopi pozneje (15-60 minut po injiciranju) zaradi počasnejšega naraščanja koncentracije lokalnega anestetika v krvi.

Akutna sistemska toksičnost

Sistemske toksične reakcije primarno zajemajo OŽS in srčno-žilni sistem.

Toksičnost za osrednji živčni sistem

Toksičnost za OŽS se kaže kot stopnjujoč se odziv z naraščajočo izrazitostjo simptomov in znakov. Prvi simptomi so po navadi cirkumoralna parestezija, omrtvičenost jezika, občutek lahke glave, hiperakuza, tinitus in motnje vida. Dizartrijska, trzanje mišic ali tremor so resnejši in se pojavijo pred izbruhom generaliziranih krčev. Teh znakov ne smete zamenjati za nevrotično vedenje bolnika. Sledijo lahko nezavest in napadi grand mal; to lahko traja od nekaj sekund do več minut. Kmalu po napadih se zaradi večje mišične dejavnosti pojavita hipoksija in hiperkarbija, skupaj z oviranim dihanjem in možno izgubo funkcionalnosti dihalnih poti. V hudih primerih se lahko pojavi apneja. Acidoza, hiperkaliemija in hipoksija povečajo in podaljšajo toksične učinke lokalnih anestetikov.

Okrevanje nastopi zaradi porazdelitve lokalnega anestetika iz osrednjega živčnega sistema ter nato presnove in izločanja. Okrevanje je lahko hitro, razen če je bila injicirana velika količina bupivakaina.

Toksičnost za srčno-žilni sistem

V hudih primerih se lahko pojavijo toksični učinki na srčno-žilni sistem, pred katerimi pa se na splošno pojavijo znaki toksičnosti v osrednjem živčnem sistemu. Pri močno sediranih bolnikih in bolnikih, ki dobivajo splošni anestetik, so prodromalni simptomi s strani osrednjega živčevja lahko odsotni. Visoka sistemska koncentracija lokalnih anestetikov lahko vodi v hipotenzijo, bradikardijo, aritmijo in celo zastoj srca, v redkih primerih pa se je zastoj srca pojavil celo brez prodromov osrednjega živčevja.

Zdravljenje akutne toksičnosti

Če se pojavijo znaki akutne sistemske toksičnosti, je treba aplikacijo zdravila Zynrelef takoj prekiniti.

Ob prvem znaku toksičnosti je treba začeti dovajati kisik.

Pri obvladovanju napadov ter plitkem dihanju ali apneji je prvi korak takojšnja zagotovitev prehodnosti dihalnih poti ter asistiranja ali kontrolirana ventilacija s kisikom ter sistemom za dovajanje z masko, ki omogoča takojšnjo vzpostavitev pozitivnega tlaka v dihalnih poteh. Takoj po uvedbi teh ukrepov za ventilacijo je treba oceniti zadostnost krvnega obtoka, pri čemer je treba upoštevati, da zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje epileptičnih napadov, pri intravenskem dajanju včasih povzročijo depresijo obtočil. Če napadi ne ponehajo kljub zadostni dihalni podpori in če stanje krvnega obtoka to dopušča, je mogoče intravensko dajati majhne odmerke barbiturata z izjemno kratkotrajnim delovanjem (kot na primer tiopental ali tiamilal) ali benzodiazepina (kot je diazepam). Zdravnik mora biti pred uporabo anestetikov seznanjen s temi antikonvulzivi. Pri podpornem zdravljenju depresije obtočil je morda potrebno intravensko dajanje tekočin in, kadar je primerno, vazopresor, ki ga zahteva klinična situacija (npr. efedrin za ojačanje sile krčenja miokarda).

Če se epileptični napadi in depresija obtočil ne zdravijo takoj, lahko pride do hipoksije, acidoze, bradikardije, aritmij in zastoja srca. Če pride do srčnega zastoja, je treba začeti s standardnim srčno-pljučnim oživljanjem.

Po začetku dovajanja kisika prek maske je lahko indicirana endotrahealna intubacija z zdravili in tehnikami, s katerimi je seznanjen zdravnik, če pride do težav pri vzdrževanju prehodnosti dihalnih poti ali če je indicirana daljša ventilacijska podpora (asistirana ali kontrolirana).

Meloksikam

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem meloksikama so omejene.

Simptomi po akutnem prevelikem odmerjanju NSAID so ponavadi omejeni na letargijo, omotico, navzeo, bruhanje in bolečine v epigastriju, ki so ob podpornem zdravljenju ponavadi reverzibilni. Pojavijo se lahko krvavitve iz prebavil. Po prevelikem odmerjanju lahko pride do anafilaktoidnih reakcij.

Po prevelikem odmerjanju zdravila Zynrelef je bolniku treba zagotoviti simptomatsko in podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: anestetiki, lokalni anestetiki (amidi), oznaka ATC: še ni bila dodeljena

Mehanizem delovanja

Zdravilo Zynrelef je kombinacija bupivakaina in meloksikama s fiksnim odmerkom in podaljšanim sproščanjem. Zdravilo Zynrelef po nanosu na operativno mesto približno 72 ur sprošča bupivakain in meloksikam, ki se nato absorbirata v okolno tkivo. Verjame se, da meloksikam zmanjšuje vnetje tkiv, s čimer normalizira pH in ojača učinek bupivakaina, kar povzroči ojačanje analgetičnega učinka.

Bupivakain je lokalni anestetik amidnega tipa z anestetičnim in protibolečinskim delovanjem. Z velikimi odmerki dosežemo kirurško anestezijo, v manjših odmerkih pa senzorični blok (analgezijo) in manj izrazit motorični blok.

Meloksikam je nesteroidno protivnetno zdravilo (NSAID) iz skupine oksikamov s protivnetnim, protibolečinskim in protivročinskim delovanjem. Natančen mehanizem delovanja ni znan. Meloksikam zavira biosintezo prostaglandinov, ki so posredniki vnetja.

Farmakodinamični učinki

Bupivakain

Bupivakain reverzibilno blokira širjenje impulzov po živčnih vlaknih s tem, da prepreči vstop natrijevim ionom skozi celično membrano živčnih vlaken. Natrijevi kanalčki živčne membrane veljajo za receptorje molekul lokalnih anestetikov.

Lokalni anestetiki imajo lahko podobne učinke na drugih vzdražljivih membranah, npr. v možganih in miokardu. Če prekomerna količina učinkovine pride v sistemski obtok, se lahko pojavijo simptomi in znaki toksičnosti, ki izvirajo iz osrednjega živčnega sistema in srčno-žilnega sistema.

Toksični učinki na osrednji živčni sistem (glejte poglavje 4.9) se ponavadi pojavijo pred srčno-žilnimi učinki, ker se toksični učinki na osrednjem živčevju razvijejo pri nižjih koncentracijah v plazmi. Med neposrednimi učinki lokalnih anestetikov na srce so počasno prevajanje, negativno inotropno delovanje in nazadnje zastoj srca.

Klinična učinkovitost in varnost

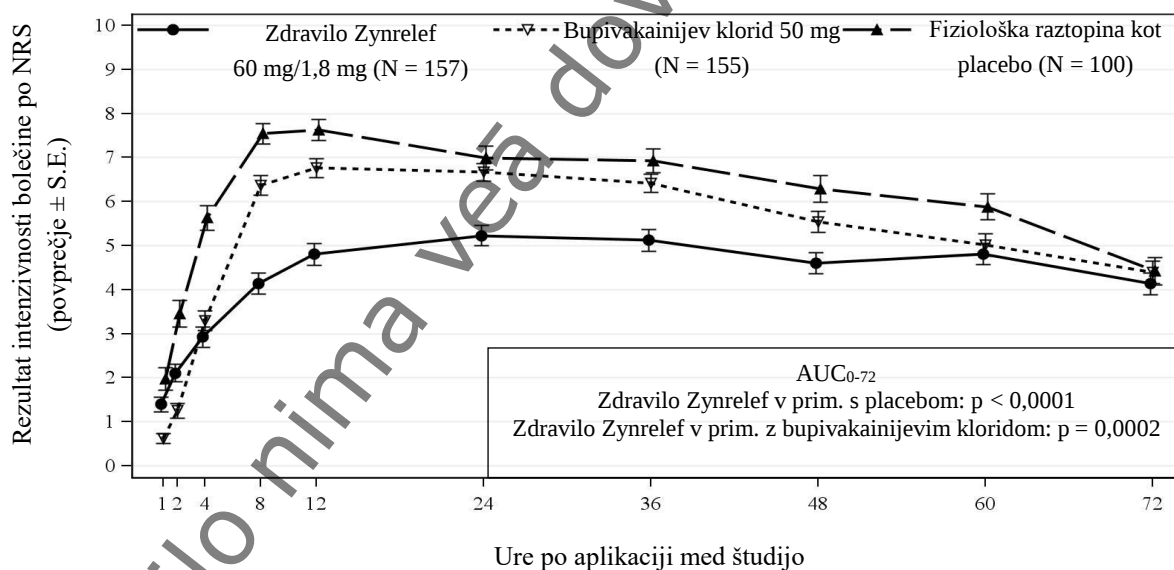
Učinkovitost zdravila Zynrelef so ocenili v 2 multicentričnih, dvojno slepih kliničnih preskušanjih z vzporednimi skupinami, nadzorovanih z aktivnim zdravilom in placebo.

Študija 301 (bunionektomija)

Skupno 412 bolnikov, ki so imeli enostransko bunionektomijo z osteotomijo in fiksacijo z Mayo-blokom z lidokainom, so randomizirali v 1 od naslednjih 3 skupin zdravljenja v razmerju 3:3:2: zdravilo Zynrelef 60 mg/1,8 mg, 50 mg bupivakainijevega klorida oziroma fiziološka raztopina kot placebo. Povprečna starost bolnikov je bila 47 let (razpon od 18 let do 77 let) in večina jih je bila ženskega spola (86 %). Zdravilo Zynrelef so ob koncu operacije nanесли neposredno na operativno mesto, in sicer po končnem izpiranju in odsesavanju, vendar pred zaprtjem. Bupivakainijev klorid oziroma fiziološko raztopino kot placebo so aplicirali z injiciranjem oziroma instilacijo. Bolniki so ocenjevali intenzivnost bolečine po številski ocenjevalni lestvici (numeric rating scale - NRS) z vrednostmi od 0 do 10 v obdobju 72 ur po odmerjanju. Po operaciji ni bila načrtovana shema odmerjanja zdravil proti bolečini, vendar je bilo bolnikom dovoljeno, da po potrebi dobivajo rešilna zdravila (10 mg oksikodona peroralno vsake 4 ure, 10 mg i.v. morfina vsaki 2 uri in/ali 1.000 mg paracetamola peroralno vsakih 6 ur).

Rezultati za primarni opazovani dogodek in vse 4 ključne sekundarne opazovane dogodke so bili pozitivni. Zdravilo Zynrelef je značilno znižalo povprečno AUC rezultatov intenzivnosti bolečine pri aktivnosti po NRS-A v celotnem obdobju 72 ur po posegu v primerjavi s fiziološko raztopino kot placebo (primarni opazovani dogodek) in bupivakainijevim kloridom (slika 1). Poleg tega je zdravilo Zynrelef značilno zmanjšalo porabo opioidov in značilno povečalo delež bolnikov, ki niso potrebovali pooperativnega rešilnega zdravljenja z opioidi (so bili »brez opioidov«) (preglednica 2).

Slika 1: Povprečna intenzivnost bolečine v obdobju 72 ur v študiji 301 (bunionektomija)



Preglednica 2: Uporaba opioidov v obdobju 72 ur v študiji 301 (bunionektomija)

		Zdravilo Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 157)	Bupivakainijev klorid 50 mg (N = 155)	Fiziološka raztopina kot placebo (N = 100)
Celotna poraba opioidov^a 0-72 ur	Mediana	13	18	25
	vrednost p v primerjavi s fiziol. raztopino kot placebom	< 0,0001		
	vrednost p v primerjavi z bupivakainijevim kloridom	0,0022		
Brez opioidov 0-72 ur	n (%)	45 (29 %)	17 (11 %)	2 (2 %)
	vrednost p v primerjavi s fiziol. raztopino kot placebom	< 0,0001		
	vrednost p v primerjavi z bupivakainijevim kloridom	0,0001		

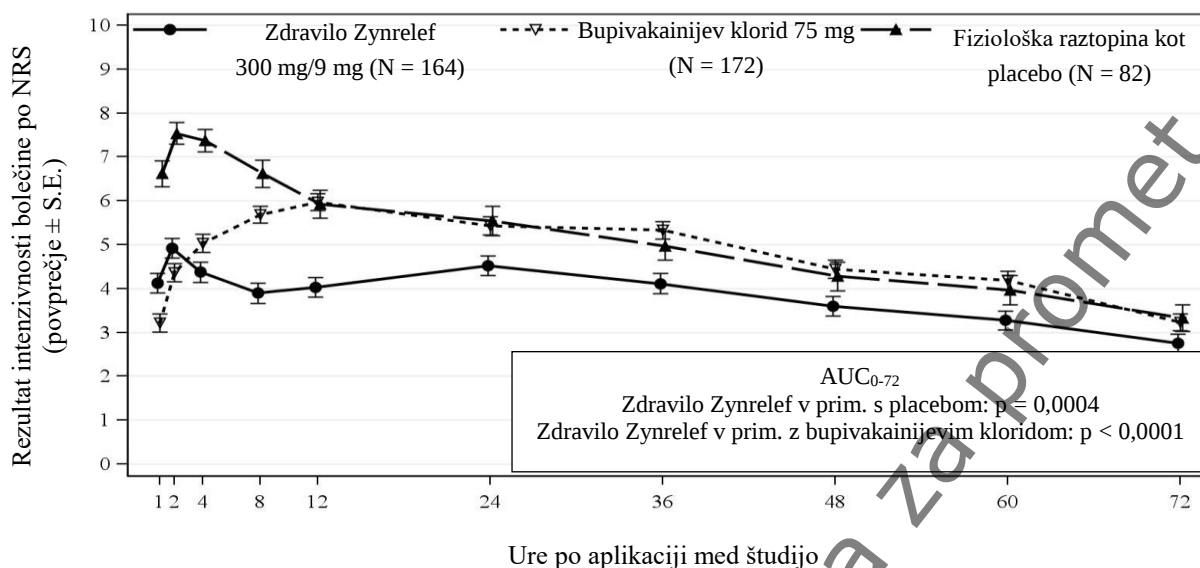
^a V ekvivalentih miligramov intravenskega morfina (i.v. MME).

Študija 302 (ingvinalna herniorafija)

Skupno 418 bolnikov, ki so imeli odprto ingvinalno herniorafijo z mrežico v splošni anesteziji, so randomizirali v 1 od naslednjih 3 skupin zdravljenja v razmerju 2:2:1: zdravilo Zynrelef 300 mg/9 mg, 75 mg bupivakainijevega klorida oziroma fiziološka raztopina kot placebo. Povprečna starost bolnikov je bila 49 let (razpon od 18 let do 83 let) in večina jih je bila moškega spola (94 %). Zdravilo Zynrelef so ob koncu operacije nanесли neposredno na operativno mesto, in sicer po končnem izpiranju in odsesavanju vsake plasti fascije, vendar pred zaprtjem. Bupivakainijev klorid oziroma fiziološko raztopino kot placebo so aplicirali z injiciranjem oziroma instilacijo. Bolniki so ocenjevali intenzivnost bolečine po NRS z vrednostmi od 0 do 10 v obdobju 72 ur po odmerjanju. Po operaciji ni bila načrtovana shema odmerjanja zdravil proti bolečini, vendar je bilo bolnikom dovoljeno, da po potrebi dobivajo rešilno zdravilo (10 mg oksikodona peroralno vsake 4 ure, 10 mg i.v. morfina vsaki 2 uri in/ali 1.000 mg paracetamola peroralno vsakih 6 ur).

Rezultati za primarni opazovani dogodek in vse 4 ključne sekundarne opazovane dogodke so bili pozitivni. Zdravilo Zynrelef je značilno znižalo povprečno AUC rezultatov intenzivnosti bolečine pri aktivnosti po NRS-A v celotnem obdobju 72 ur po posegu v primerjavi s fiziološko raztopino kot placebom (primarni opazovani dogodek) in bupivakainijevim kloridom (slika 2). Poleg tega je zdravilo Zynrelef značilno zmanjšalo porabo opioidov in značilno povečalo delež bolnikov, ki so bili »brez opioidov« (preglednica 3).

Slika 2: Povprečna intenzivnost bolečine (NRS) v obdobju 72 ur v študiji 302 (herniorafija)



Preglednica 3: Uporaba opioidov v obdobju 72 ur v študiji 302 (herniorafija)

		Zdravilo Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 164)	Bupivakainijev klorid 75 mg (N = 172)	Fiziološka raztopina kot placebo (N = 82)
Celotna poraba opioidov^a 0-72 ur	Mediana	0	7	11
	vrednost p v primerjavi s fiziol. raztopino kot placebo	0,0001		
	vrednost p v primerjavi z bupivakainijevim kloridom	0,0240		
Brez opioidov 0-72 ur	n (%)	84 (51 %)	69 (40 %)	18 (22 %)
	vrednost p v primerjavi s fiziol. raztopino kot placebo	< 0,0001		
	vrednost p v primerjavi z bupivakainijevim kloridom	0,0486		

^a V ekvivalentih miligramov intravenskega morfina (i.v. MME).

Kirurški posegi, pri katerih zdravilo Zynrelef ni bilo ocenjeno

Učinkovitost in varnost nista bili dokazani pri obsežnih kirurških posegih, vključno z abdominalnimi, vaskularnimi in torakalnimi kirurškimi posegi (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Zynrelef za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju akutne bolečine po operaciji (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Lokalno apliciranje zdravila Zynrelef na operativno mesto povzroči zaznavne sistemske plazemske koncentracije bupivakaina v obdobju 72 ur in meloksikama v obdobju 120 ur. Sistemske plazemske koncentracije bupivakaina po apliciranju zdravila Zynrelef so v korelaciji z učinkovitostjo.

Absorpcija

Zdravilo Zynrelef je formulacija bupivakaina in meloksikama s podaljšanim sproščanjem, ki uporablja dostavni sistem na polimerni osnovi. Po apliciranju enkratnega odmerka zdravila Zynrelef se bupivakain in meloksikam sočasno sproščata iz polimera približno 3 dni.

Farmakokinetične parametre bupivakaina in meloksikama iz zdravila Zynrelef so ocenili po več kirurških posegih.

Opisna statistika farmakokinetičnih parametrov reprezentativnih odmerkov zdravila Zynrelef v vsaki študiji je predstavljena v preglednici 4.

Preglednica 4: Povzetek farmakokinetičnih parametrov bupivakaina in meloksikama po apliciranju enkratnih odmerkov zdravila Zynrelef

Učinkovina	Parameter	Bunionektomija: zdravilo Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 17)	Herniorafija: zdravilo Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 16)
Bupivakain	C _{max} (ng/ml)	53,6 (32,6)	271 (147)
	t _{max} (h)	3,00 (1,55-24,08)	18,22 (3,10-30,28)
	AUC _(0-t) (h×ng/ml)	1.650 (1.130)	14.900 (8.470)
	AUC _(inf) (h×ng/ml)	1.680 (1.190)	15.300 (8.780)
Meloksikam	C _{max} (ng/ml)	25,6 (13,8)	225 (96,3)
	t _{max} (h)	18,02 (8,13-60)	53,72 (24,2-96,02)
	AUC _(0-t) (h×ng/ml)	1.600 (915)	18.600 (7.860)
	AUC _(inf) (h×ng/ml)	1.660 (1.050)	15.500 (NI ^a)

AUC = površina pod krivuljo; NI = ni izračunano.

Opomba: Aritmetična sredina (standardna deviacija) razen pri t_{max}, kjer je mediana (razpon). Odmerki zdravila Zynrelef so navedeni kot odmerek bupivakaina (mg)/odmerek meloksikama (mg).

^a Končne faze izločanja niso zajeli pri zadostnem številu bolnikov; SD ni bila izračunana.

Porazdelitev

Pričakuje se, da je porazdelitev bupivakaina in meloksikama po sprostitvi bupivakaina in meloksikama iz zdravila Zynrelef in njuni sistemski absorpciji enaka kot pri kateri koli drugi raztopini bupivakainijevega klorida ali peroralni formulaciji meloksikama.

Bupivakain

Po intravenski aplikaciji je celokupni plazemski očistek bupivakaina 0,58 l/min, volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 73 litrov in povprečni jetni indeks ekstrakcije 0,38. V glavnem je vezan na alfa-1-kisli glikoprotein in vezava v plazmi je 96-%.

Meloksikam

Meloksikam se v zelo veliki meri veže na plazemske beljakovine, zlasti na albumin (99 %).

Meloksikam prehaja v sinovijsko tekočino, kjer doseže približno polovico plazemske koncentracije. Povprečni volumen porazdelitve je 11 litrov. Vrednosti se pri posameznikih razlikujejo za 30-40 %.

Biotransformacija

Bupivakain

Bupivakain se obsežno presnavlja v jetrih, predvsem z aromatsko hidroksilacijo do 4-hidroksi-bupivakaina in z N-dealkilacijo do pipekoloksilidida (PPX); oboje poteka prek citokroma P450 (CYP) 3A4. Koncentraciji PPX in 4-hidroksi-bupivakaina v plazmi sta po dajanju bupivakaina v primerjavi z izhodno učinkovino nizki. Farmakološka aktivnost presnovkov je manjša od farmakološke aktivnosti bupivakaina.

Meloksikam

Meloksikam je podvržen obsežni biotransformaciji v jetrih. V urinu so odkrili štiri različne presnovke meloksikama, ki so farmakodinamsko neaktivni. Glavni presnovek, 5'-karboksimeleksikam (60 % odmerka), nastane z oksidacijo vmesnega presnovka 5'-hidroksimetilmeloksikama, ki se v manjši meri prav tako izloča z urinom (9 % odmerka). Študije *in vitro* kažejo, da je za to presnovno pot pomemben izoencim CYP2C9, v majhni meri pa prispeva tudi izoencim CYP3A4. Druga dva presnovka, ki predstavljata 16 % oziroma 4 % apliciranega odmerka, se verjetno presnovita z aktivnostjo peroksidaze.

Izločanje

Pričakuje se, da je izločanje bupivakaina in meloksikama po njuni sprostitvi iz zdravila Zynrelef in sistemski absorpciji enako kot pri drugih formulacijah raztopine bupivakainijevega klorida ali peroralnih formulacijah meloksikama.

Bupivakain

V 24 urah se približno 1 % bupivakaina izloči z urinom v nespremenjeni obliki in približno 5 % kot PPX. Povprečni navidezni končni razpolovni čas ($t_{1/2}$) bupivakaina iz zdravila Zynrelef je približno 14-15 ur.

Meloksikam

Meloksikam se izloča v enaki količini z urinom in blatom, v glavnem v obliki presnovkov. V nespremenjeni obliki se z blatom izloči manj kot 5 % dnevnega odmerka, v urinu pa je izhodna učinkovina prisotna le v sledeh. Povprečni navidezni končni razpolovni čas ($t_{1/2}$) meloksikama iz zdravila Zynrelef je približno 22-25 ur. Povprečen celokupni plazemski očistek je 8 ml/min.

Posebne populacije

Pričakuje se, da so vplivi okvare jeter in ledvic po sprostitvi bupivakaina in meloksikama iz zdravila Zynrelef in njuni sistemski absorpciji enaki kot pri drugih formulacijah bupivakaina in meloksikama.

Okvara jeter/ledvic

Očistek bupivakaina je skoraj v celoti posledica jetrne presnove in je bolj odvisen od sprememb intrinzičnega delovanja jetrnih encimov kot pa prekrvavljenosti jeter.

Niti okvara jeter niti blaga ali zmerna okvara ledvic nimajo bistvenega vpliva na farmakokinetiko meloksikama. Pri hudi ledvični odpovedi se zaradi zvečanega porazdelitvenega volumna lahko zveča koncentracija prostega meloksikama (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Starejši bolniki

Po peroralnem odmerjanju meloksikama je bil povprečni plazemski očistek v stanju dinamičnega ravnanja pri starejših bolnikih malce manjši od tistega, o katerem so poročali pri mlajših bolnikih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki za zdravilo Zynrelef, bupivakain ali meloksikam na osnovi običajnih študij splošne toksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Niti *in vitro* niti *in vivo* niso odkrili dokazov za kakršne koli mutagene učinke meloksikama. Pri podganah in miših niso odkrili tveganja za kancerogenost meloksikama pri odmerkih, mnogo večjih

od kliničnih. Dolgoročnih študij na živalih za oceno mutagenega in kancerogenega potenciala zdravila Zynrelef in bupivakaina niso izvedli.

Bupivakain prehaja skozi placento. V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja so pri podganah opazili zmanjšano preživetje mladičev, pri kuncih pa so opazili embrioletalnost bupivakaina pri odmerkih, ki so bili 1,9-krat ali 2,1-krat večji od največjega priporočenega dnevnega odmerka zdravila Zynrelef pri ljudeh (na podlagi telesne površine ob največji dnevni izpostavljenosti pri osebi s 60 kg telesne mase). Študija bupivakaina na opicah rezus je kazala na spremenjeno postnatalno vedenje po izpostavljenosti bupivakainu ob rojstvu.

Študije vpliva peroralnih odmerkov meloksikama na sposobnost razmnoževanja pri podganah so pokazale upad ovulacij, zaviranje implantacije in embriotoksične učinke (povečanje resorpcije) pri odmerkih, toksičnih za samico, velikosti 1 mg/kg in več. Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah in kuncih niso pokazale teratogenosti peroralnih odmerkov velikosti do 4 mg/kg pri podganah in 80 mg/kg pri zajcih. Te ravni brez ugotovljenih negativnih učinkov so za 7,4-krat oziroma 295-krat presegale največjo dnevno izpostavljenost meloksikamu v zdravilu Zynrelef (na podlagi telesne površine ob največji dnevni izpostavljenosti pri osebi s 60 kg telesne mase). Opisali so fetotoksične učinke proti koncu gestacije, ki so skupni vsem zaviralcem sinteze prostaglandinov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

DETOSU/trietilenglikol/poliglikolidni kopolimer trietilenglikola
triacetin
dimetil sulfoksid
maleinska kislina

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z vodo, raztopino natrijevega klorida ali drugimi zdravili, saj bi postalo zelo viskozno in težavno za nanos.

Zdravilo Zynrelef ne sme priti v stik z raztopino povidon-joda.

6.3 Rok uporabnosti

60 mg/1,8 mg bupivakaina/meloksikama: 2 leti
200 mg/6 mg bupivakaina/meloksikama: 3 leti
400 mg/12 mg bupivakaina/meloksikama: 3 leti
Rok uporabnosti po prvem odprtju: uporabite takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.
Zdravilo se sme pripraviti šele tik pred uporabo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

60 mg bupivakaina/1,8 mg meloksikama

Ena 10-ml viala iz stekla tipa I, 1 nastavek za vialo z ventilom, ena 3-ml injekcijska brizga luer lock in 1 aplikator luer lock.

200 mg bupivakaina/6 mg meloksikama

Ena 10-ml viala iz stekla tipa I, 1 nastavek za vialo z ventilom, ena 12-ml injekcijska brizga luer lock in 1 aplikator luer lock.

400 mg bupivakaina/12 mg meloksikama

Ena 20-ml viala iz stekla tipa I, 1 nastavek za vialo z ventilom, dve 12-ml injekcijski brizgi luer lock in 2 aplikatorja luer lock.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Uporabiti smete samo bistro raztopino brez delcev.

Raztopina je namenjena za enkratno uporabo. Vse morebitne preostanke raztopine je treba zavreči.

Zunanost vial zdravila Zynrelef ni sterilna. Med ravnanjem z zdravilom je treba dosledno uporabljati aseptično tehniko, da se prepreči kontaminacija z mikrobi. Za pripravo v operacijski dvorani priporočamo, da zdravilo pripravi ekipa 2 oseb.

Zdravilo Zynrelef je viskozna tekočina, ki se sme pripraviti in aplicirati samo s komponentami, ki so priložene kompletu zdravila Zynrelef za poseg.

Glejte navodila za uporabo, namenjena zdravstvenim delavcem, ki so priložena pakiranju.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. september 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml raztopina za rane s podaljšanim sproščanjem
bupivakain/meloksikam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml raztopine vsebuje 29,25 mg bupivakaina in 0,88 mg meloksikama.

Ena viala dostavi odmerek 60 mg/1,8 mg bupivakaina/meloksikama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: DETOSU/trietilenglikol/poliglikolidni kopolimer trietilenglikola, triacetin, dimetil sulfoksid, maleinsko kislino.

Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za rane s podaljšanim sproščanjem

1 × 10-ml viala, 1 nastavek za vialo z ventilom, 1 injekcijska brizga luer lock in 1 aplikator luer lock.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intralezijska uporaba
Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Pripravite šele tik pred uporabo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1478/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA - V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA VIALO****1. IME ZDRAVILA**

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml raztopina za rane s podaljšanim sproščanjem
bupivakain/meloksikam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml raztopine vsebuje 29,25 mg bupivakaina in 0,88 mg meloksikama.

Ena viala dostavi odmerek 60 mg/1,8 mg bupivakaina/meloksikama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za rane s podaljšanim sproščanjem
1 × 10-ml viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intralezijska uporaba
Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Pripravite šele tik pred uporabo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Heron Therapeutics, B.V.

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1478/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA - V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml raztopina za rane s podaljšanim sproščanjem
bupivakain/meloksikam
intralezijska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

60 mg/1,8 mg na odmere

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml raztopina za rane s podaljšanim sproščanjem
bupivakain/meloksikam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml raztopine vsebuje 29,25 mg bupivakaina in 0,88 mg meloksikama.

Ena viala dostavi odmerek 200 mg/6 mg bupivakaina/meloksikama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: DETOSU/trietilenglikol/poliglikolidni kopolimer trietilenglikola, triacetin, dimetil sulfoksid, maleinsko kislino.

Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za rane s podaljšanim sproščanjem

1 × 10-ml viala, 1 nastavek za vialo z ventilom, 1 injekcijska brizga luer lock in 1 aplikator luer lock.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intralezijska uporaba
Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Pripravite šele tik pred uporabo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1478/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA - V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA VIALO****1. IME ZDRAVILA**

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml raztopina za rane s podaljšanim sproščanjem
bupivakain/meloksikam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml raztopine vsebuje 29,25 mg bupivakaina in 0,88 mg meloksikama.

Ena viala dostavi odmerek 200 mg/6 mg bupivakaina/meloksikama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za rane s podaljšanim sproščanjem
1 × 10-ml viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intralezijska uporaba
Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Pripravite šele tik pred uporabo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Heron Therapeutics, B.V.

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1478/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA - V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml raztopina za rane s podaljšanim sproščanjem
bupivakain/meloksikam
intralezijska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

200 mg/6 mg na odmerke

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml raztopina za rane s podaljšanim sproščanjem
bupivakain/meloksikam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml raztopine vsebuje 29,25 mg bupivakaina in 0,88 mg meloksikama.

Ena viala dostavi odmerke 400 mg/12 mg bupivakaina/meloksikama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: DETOSU/trietilenglikol/poliglikolidni kopolimer trietilenglikola, triacetin, dimetil sulfoksid, maleinsko kislino.

Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za rane s podaljšanim sproščanjem

1 × 20-ml viala, 1 nastavek za vialo z ventilom, 2 injekcijski brizgi luer lock in 2 aplikatorja luer lock.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intralezijska uporaba
Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Pripravite šele tik pred uporabo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1478/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA - V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA VIALO****1. IME ZDRAVILA**

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml raztopina za rane s podaljšanim sproščanjem
bupivakain/meloksikam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml raztopine vsebuje 29,25 mg bupivakaina in 0,88 mg meloksikama.

Ena viala dostavi odmerek 400 mg/12 mg bupivakaina/meloksikama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za rane s podaljšanim sproščanjem
1 × 20-ml viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intralezijska uporaba
Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Pripravite šele tik pred uporabo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Heron Therapeutics, B.V.

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1478/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA - V BERLJIVI OBLIKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml raztopina za rane s podaljšanim sproščanjem
bupivakain/meloksikam
intralezijska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

400 mg/12 mg na odmerke

6. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Informacije za bolnika

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml raztopina za rane s podaljšanim sproščanjem

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml raztopina za rane s podaljšanim sproščanjem

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml raztopina za rane s podaljšanim sproščanjem

bupivakain/meloksikam

Preden dobite to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Zynrelef in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Zynrelef
3. Kako boste dobili zdravilo Zynrelef
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zynrelef
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zynrelef in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Zynrelef vsebuje učinkovini bupivakain in meloksikam.

- Bupivakain spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo lokalni anestetiki.
- Meloksikam spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID).

Zdravilo Zynrelef vam bo dal zdravnik med operacijo.

Zdravilo Zynrelef se uporablja pri odraslih za lajšanje bolečine zaradi majhnih do srednje velikih kirurških ran po operaciji.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Zynrelef

Ne smete dobiti zdravila Zynrelef:

- če ste v **zadnjem** tromesečju **nosečnosti** (od 30. tedna dalje). Glejte poglavje o nosečnosti;
- če ste **alergični** na **bupivakain** in/ali **meloksikam** ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste **alergični** na druge lokalne anestetike, ki spadajo v isto skupino kot bupivakain (na primer **lidokain, mepivakain, prilokain, levobupivakain in ropivakain**);
- če se je pri vas kadar koli po **jemanju acetilsalicilne kisline, ki je sestavina mnogih zdravil za lajšanje bolečine, zniževanje telesne temperature in preprečevanje krvnih strdkov, ali drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil pojavilo kar koli od naslednjega:**
 - piskanje v pljučih, stiskanje v prsih, pomanjkanje sape (astma),
 - zamašen nos zaradi oteklina v nosni sluznici (nosni polipi),
 - kožni izpuščaj/koprivnica (urtikarija) ali resne kožne reakcije,
 - nenadna oteklost kože ali sluznic, na primer oteklina na območju oči, obraza, ustnic, ustne votline ali grla, ki morda otežuje dihanje (angionevrotični edem).
- med **operacijo srčnega obvoda** (obvod koronarne arterije s presadkom);

- če imate **hudo srčno popuščanje**;
- če imate **hude težave z jetri**;
- če imate **hudo ledvično okvaro in se ne zdravite z dializo**.

Če niste prepričani, ali kaj od zgoraj naštetega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom, preden dobite zdravilo Zynrelef.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Predn dobite zdravilo Zynrelef, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če imate težave s srcem, če ste kdaj imeli možgansko kap ali če mislite, da pri vas morda obstaja tveganje za ta stanja, saj so učinkovine, kot je meloksikam v zdravilu Zynrelef, lahko povezane z majhnim povečanjem tveganja za srčni napad (miokardni infarkt) ali možgansko kap;
- če ste kadar koli imeli krvavitev iz želodca ali prebavil, razjedo na želodcu ali vnetje želodca (gastritis), saj lahko učinkovine, kot je meloksikam v zdravilu Zynrelef, poslabšajo ta stanja;
- če se pri vas pojavijo znaki kožnih reakcij, še zlasti prve tedne po operaciji. Zdravnik bo kožne reakcije natančno spremljal, zdravila Zynrelef pa ne boste smeli nikoli več dobiti;
- če imate okvarjeno delovanje ledvic ali ledvično bolezen;
- če imate okvarjeno delovanje jeter ali bolezen jeter;
- če imate visoke koncentracije kalija v krvi (hiperkaliemijo);
- če boste imeli operacijo za popravo deformiranega palca na nogi (popravo hallux valgus), saj so pri bolnikih po tej operaciji opazili počasnejše celjenje ran. Vaš zdravnik mora vedeti, da je treba preprečiti dajanje prevelike količine zdravila Zynrelef.

Pri bolnikih, ki so po operaciji dobivali v sklep stalno infuzijo lokalnih anestetikov (ki so ena od sestavin tega zdravila), so poročali o hondrolizi (razgradnji hrustanca). Vaš zdravnik mora vedeti, da zdravilo Zynrelef ni namenjeno za dajanje v sklepe.

Če niste prepričani, ali kaj od zgoraj naštetega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden dobite zdravilo Zynrelef.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Zynrelef ni priporočeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Zynrelef

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Zynrelef lahko namreč vpliva na to, kako delujejo nekatera druga zdravila.

Še posebej **obvestite zdravnika** ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa uporabljate kar koli od naslednjega:

- zdravila za zdravljenje nerednega srčnega utripa (aritmije), kot sta lidokain in meksiletin.

Zdravnik mora vedeti za ta zdravila, da bo lahko določil pravilen odmerek zdravila Zynrelef za vas.

Poleg tega **obvestite zdravnika**, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil:

- zdravila za zdravljenje bolezni srca in ledvic (kot so zaviralci ACE, blokatorji receptorjev za angiotenzin ali beta-blokatorji);
- katero koli zdravilo za odvajanje urina (diuretik). Če jemljete diuretike, bo zdravnik morda spremljal delovanje vaših ledvic;
- litij, ki se uporablja za zdravljenje motenj razpoloženja.

Če ste negotovi glede katerega koli od teh zdravil, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, to **takoj povejte zdravniku**. Meloksikam, ki je ena od učinkovin v zdravilu Zynrelef, lahko povzroči, da je teže zanositi. Če imate težave z zanositvijo ali se pri vas opravljajo preiskave plodnosti, bo zdravnik presodil, ali smete dobiti to zdravilo.

Zdravilo Zynrelef se ne sme uporabiti, če ste v zadnjih 3 mesecih nosečnosti, saj lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku ali povzroči težave pri porodu. Pri vašem nerojenem otroku lahko povzroči težave z ledvicami in srcem. Zdravilo lahko vpliva na nagnjenost vas in vašega otroka h krvavitvam in povzroči poznejši ali daljši porod od pričakovanega. Zdravila Zynrelef ne smete jemati v prvih 6 mesecih nosečnosti, razen če je to nujno potrebno in vam tako svetuje zdravnik. Če potrebujete zdravljenje v tem obdobju ali v času ko poskušate zanositi, je treba uporabiti najnižji odmerek. Če ga prejmete po 20. tednu nosečnosti, lahko zdravilo Zynrelef pri vašem nerojenem otroku povzroči težave z ledvicami, katere pa lahko povzročijo nizke ravni amnijske tekočine, ki obdaja otroka (oligohidramnij) ali zoženje krvne žile (ductus arteriosus) v otrokovem srcu. Če potrebujete zdravljenje, vam bo zdravnik morda priporočil dodatno spremljanje. Zdravila Zynrelef ne uporabljajte med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Zynrelef lahko ima zelo blag vpliv na vaše mentalne sposobnosti in koordinacijo in lahko začasno poslabša vaše gibalne sposobnosti in pozornost. Ko dobite zdravilo Zynrelef, ne smete voziti ali uporabljati orodij ali strojev, dokler ti učinki ne ponehajo.

3. Kako boste dobili zdravilo Zynrelef

Zdravilo Zynrelef vam bo dal zdravnik med operacijo. Zdravnik bo določil pravi odmerek za vas, odvisno od vrste operacije, ki jo boste imeli. Zdravnik vam bo morda zmanjšal odmerek, če ste starejši.

Zdravnik bo poskrbel, da boste vedno dobili pravo količino zdravil za lajšanje bolečin.

Če ste dobili preveč zdravila Zynrelef

Resni neželeni učinki zaradi preveč zdravila Zynrelef zahtevajo posebno zdravljenje in vaš lečeči zdravnik je usposobljen za takšne primere.

Takoj poiščite zdravniško pomoč, če se pri vas pojavi kateri koli od naslednjih zgodnjih znakov, da ste dobili preveč zdravila Zynrelef:

- občutek omotičnosti ali lahke glave;
- omtvičenost ustnic in področja okoli ust;
- omtvičenost jezika;
- težave s sluhom;
- težave z vidom.

Resnejši neželeni učinki zaradi preveč zdravila Zynrelef vključujejo težave z govorom, trzanje mišic, tremor, trepetanje, (epileptične) napade in izgubo zavesti. Če se pri vas pojavi kar koli od tega, **takoj poiščite zdravniško pomoč**.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pomembni neželeni učinki, na katere morate biti pozorni:

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Zynrelef, so bili:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- omotičnost

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nenormalno počasen srčni utrip,
- nizek krvni tlak,
- neprijeten telesni vonj,
- okužba kože (celulitis),
- nenormalno celjenje mesta operacije za popravo deformiranega palca na nogi, vključno s ponovnim odprtjem rane,
- oteklina, rdečina, zvišana temperatura ali okužba na mestu operacije,
- oteklost spodnjega dela nog ali dlani,
- sprememba občutka za okus.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zynrelef

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Ponavadi bo zdravilo Zynrelef shranil zdravnik ali bolnišnica, ki sta odgovorna za kakovost zdravila po odprtju, če se ne uporabi takoj. Zdravilo je treba pred uporabo vizualno pregledati. Raztopina se sme uporabiti le, če je bistra in praktično brez trdnih delcev in če je vsebnik nepoškodovan. Zdravilo bo na ustrezen način odstranil zdravnik.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zynrelef

- Učinkovini sta bupivakain in meloksikam. En ml raztopine vsebuje 29,25 mg bupivakaina in 0,88 mg meloksikama.
- Zdravilo Zynrelef raztopina za rane s podaljšanim sproščanjem je na voljo v naslednjih odmerkih:
 - 60 mg/1,8 mg bupivakaina/meloksikama.
 - 200 mg/6 mg bupivakaina/meloksikama.
 - 400 mg/12 mg bupivakaina/meloksikama.
- Druge sestavine so DETOSU/trietilenglikol/poliglikolidni kopolimer trietilenglikola, triacetin, dimetil sulfoksid in maleinska kislina.

Izgled zdravila Zynrelef in vsebina pakiranja

Zdravilo Zynrelef je raztopina za rane s podaljšanim sproščanjem za intralezijsko uporabo (nanos na operativno mesto). Je bistra, svetlo rumena do rumena raztopina.

Eno pakiranje zdravila Zynrelef vsebuje 1 × 10 ml ali 1 × 20 ml stekleno vialo za enkratno uporabo, posamično pakirano v škatlo, in sterilne, posamično pakirane komponente za pripravo in dajanje zdravila:

- 60 mg bupivakaina in 1,8 mg meloksikama: ena 10-ml viala z enkratnim odmerkom, 1 nastavek za vialo z ventilom, ena 3-ml injekcijska brizga luer lock in 1 aplikator luer lock.
- 200 mg bupivakaina in 6 mg meloksikama: ena 10-ml viala z enkratnim odmerkom, 1 nastavek za vialo z ventilom, ena 12-ml injekcijska brizga luer lock in 1 aplikator luer lock.
- 400 mg bupivakaina in 12 mg meloksikama: ena 20-ml viala z enkratnim odmerkom, 1 nastavek za vialo z ventilom, dve 12-ml injekcijski brizgi luer lock in 2 aplikatorja luer lock.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

NAVODILA ZA UPORABO ZDRAVILA ZYNRELEF

1. Zdravilo Zynrelef je namenjeno izključno za aplikacijo enkratnega odmerka.
2. Zdravilo Zynrelef je na voljo kot komplet za poseg, ki vsebuje stekleno vialo z enkratnim odmerkom in naslednje sterilne komponente: injekcijska brizga/injekcijski brizgi luer lock, nastavek za vialo z ventilom in aplikator/aplikatorja luer lock.
3. Zdravilo Zynrelef je viskozna tekočina, ki se sme pripraviti in aplicirati samo s komponentami, ki so priložene kompletu zdravila Zynrelef za poseg.
4. Vsebina viala zdravila Zynrelef je sterilna. Zunanost viala ni sterilna. Med ravnanjem z zdravilom je treba dosledno uporabljati aseptično tehniko, da se prepreči kontaminacija z mikrobi.

Priprava

Na voljo so naslednji 3 kompleti zdravila Zynrelef za poseg:

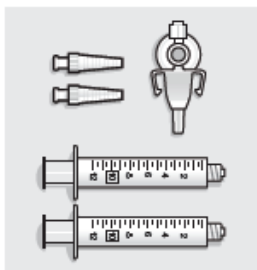
Prezentacija zdravila	Velikost injekcijske brizge	Število injekcijskih brizg	Prostornina za odvzem na posamezno injekcijsko brizgo ^a	Aplicirani volumen
raztopina 60 mg/1,8 mg bupivakaina/meloksikama v 10-ml viali	3 ml	1	2,3 ml	2,0 ml
raztopina 200 mg/6 mg bupivakaina/meloksikama v 10-ml viali	12 ml	1	7 ml	6,7 ml
raztopina 400 mg/12 mg bupivakaina/meloksikama v 20-ml viali	12 ml	2	7 ml (skupaj 14 ml)	13,5 ml

^a Odvzeti volumen vključuje tudi mrtvi prostor aplikatorja luer lock.

Navodila za pripravo in aplikacijo

Za pripravo v operacijski dvorani priporočamo, da zdravilo pripravi ekipa 2 oseb: ena sterilna oseba (modra barva) in ena **nesterilna oseba** (zelena barva).

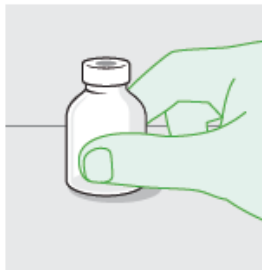
1. Pripravite komponente



STERILNA

Vse komponente odprite v sterilno polje.
Opomba: Pripravite vse injekcijske brizge v kompletu.
Nobene od komponent **ne smete** nadomestiti z drugo.

2. Pripravite vialo

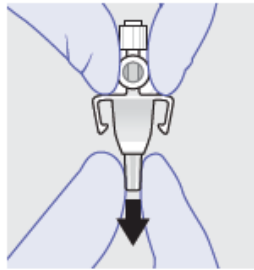


NESTERILNA

- A) Odstranite zaporko z vialo in jo položite na stabilno nesterilno površino.
- B) Očistite septum z alkoholnim robčkom.
- C) Držite vialo na mestu, da bo sterilna oseba lahko varno vstavila nastavek za vialo z ventilom.

Ne odstranite zamaška in **ne** poskušajte pretočiti vsebine viala.

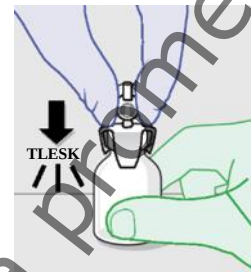
3. Odstranite zaščitni tulec



STERILNA

- A) Odstranite modri zaščitni tulec z nastavka za vialo z ventilom.
- B) Odstranite zaporko luer.

4. Pritrdite nastavek za vialo



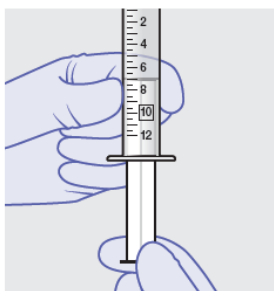
STERILNA

Potisnite konico nastavka skozi septum viala, tako da se »zaskoči« na mesto. Držite nastavek za vialo z ventilom za adapterski vrat, da ohranite sterilnost nastavka za vialo z ventilom in sterilnost sterilne osebe.

NESTERILNA

Držite vialo na mestu, medtem ko sterilna oseba pritrdi nastavek za vialo.
Opomba: Priporočamo, da to izvajate na trdni, ravni površini.

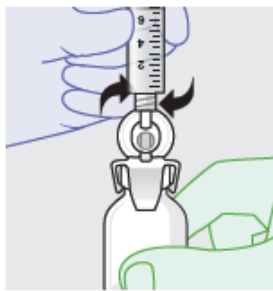
5. Pripravite injekcijsko brizgo



STERILNA

V injekcijsko brizgo povlecite količino zraka, enako količini zdravila, ki jo nameravate odvzeti. V 7. koraku se zrak iz injekcijske brizge iztisne v vialo, potem ko se vialo obrne z vratom navzdol in zdravilo steče v vrat vialo.

6. Pripravite se na odvzem



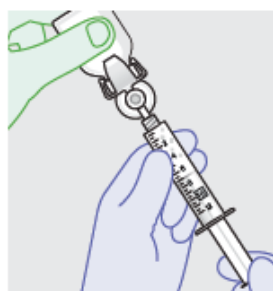
STERILNA

Pritrdite zrakom napolnjeno injekcijsko brizgo na nastavek za vialo z ventilom. *Opomba: Med postopkom odvzema zdravila bata injekcijske brizge nikoli ne pritiskajte ali premikajte gor in dol.*

NESTERILNA

Držite vialo na mestu, dokler je nanjo nameščena injekcijska brizga.

7. Odvzemite zdravilo



STERILNA

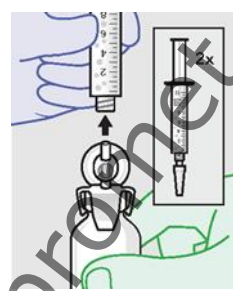
- Z injekcijsko brizgo obrnite vialo z vratom navzdol.
- Počakajte, da se vrat vialo napolni z zdravilom.
- Potisnite zrak v vialo in počakajte, da se dvignejo zračni mehurčki.
- Povlecite zdravilo v injekcijsko brizgo. Normalno je, da so v injekcijski brizgi prisotni majhni zračni mehurčki.

Opomba: Zdravilo je zelo gosto. Odvzem iz vialo lahko traja nekaj minut.

NESTERILNA

Če je treba, lahko sterilni osebi pomagata obrniti vialo navzdol, tako da držite nesterilno vialo.

8. Pritrdite aplikator luer lock



STERILNA

- Vrnite vialo na nesterilno površino.
- Odstranite injekcijsko brizgo iz vialo in pritrdite aplikator luer lock.
- Položite injekcijsko brizgo na sterilno površino.
- (po potrebi) Z drugo injekcijsko brizgo ponovite korake 5-8.

NESTERILNA

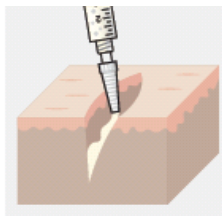
Po potrebi držite vialo na mestu, da se pritrdi druga injekcijska brizga.

Zdravilo je treba pripraviti šele tik pred uporabo. Zdravila ni mogoče pripraviti vnaprej in shraniti za kasnejšo uporabo.

Navodila za aplikacijo – Te informacije je treba pregledati pred prvo uporabo zdravila.

Zdravilo Zynrelef se sme dajati izključno z injekcijsko brizgo in aplikatorjem luer lock, ki je priložen v kompletu za poseg.

- Zdravilo Zynrelef se brez injekcijske igle nanese na operativno mesto po končnem izpiranju in odsesavanju ter pred šivanjem. Če je vpletenih več plasti tkiva, nanesite zdravilo Zynrelef šele po končnem izpiranju in odsesavanju vsake plasti pred zaprtjem.
- Uporabite aplikator luer lock, nameščen na injekcijsko brizgo, in nanesite zdravilo Zynrelef na tkiva na operativnem mestu, ki bi lahko povzročila nastanek bolečine.
- Uporabite zadostno količino za prekritje tkiv. Pri majhnih prostorih se prepričajte, da ni prisoten višek raztopine, ki bi se lahko iztisnil iz operativnega mesta med zapiranjem. Obrišite odvečno količino zdravila Zynrelef s kože pred ali med zapiranjem rane.



4. Zdravilo Zynrelef nanesite samo na plasti tkiva pod kožo in ne neposredno na kožo.
5. Potrebna količina zdravila Zynrelef je odvisna od operativnega mesta tkiva, ki ga zdravite. Največji celokupni volumen odmerka je približno 14 ml. Zdravilo Zynrelef se zlahka maže in prekrije veliko področje.
6. Zdravilo Zynrelef ne degradira šivov. Pri zavezovanju vozlov z monofilamentnimi šivi lahko stik z zdravilom Zynrelef povzroči razrahljanje ali razvez vozlov zaradi viskoznosti zdravila Zynrelef. Zmanjšajte dajanje zdravila Zynrelef blizu linije reza in odvečno količino zdravila Zynrelef pred šivanjem obrišite s kože. Pri monofilamentnih šivih so priporočljivi trije ali več vozlov, ki se zaključijo z večstranskim vozlom (npr. kirurški vozel). Razmislite o prepletenih ali zobatih šivih, zlasti za zapiranje globljih plasti.

Odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

PRILOGA IV

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO POGOJEV DOVOLJENJA
(DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za bupivakain/meloksikam je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Glede na razpoložljive podatke o uporabi bupivakaina/meloksikama med dojenjem, ki temeljijo na rezultatih študije HTX-011-220 (ki kažejo, da se bupivakain/meloksikam izloča v materino mleko 6–8 dni) in informacije o uporabi med nosečnostjo, na podlagi priporočila odbora PRAC za zdravila, ki vsebujejo NSAID (EMA/CMDh/642745/2022), odbor PRAC meni, da je treba informacije o zdravilu ustrezno spremeniti. Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za bupivakain/meloksikam odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) bupivakain/meloksikam nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.