

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml depotopløsning til sår

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml depotopløsning til sår

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml depotopløsning til sår

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml opløsning indeholder 29,25 mg bupivacain og 0,88 mg meloxicam.

Zynrelef depotopløsning leveres i følgende doser:

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depotopløsning til sår.

Klar, lysegul til gul, viskøs væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Zynrelef er indiceret til behandling af somatiske postoperative smerter fra små til mellemstore operationssår hos voksne (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Zynrelef bør administreres i en kontekst, hvor der er adgang til uddannet personale og udstyr til øjeblikkelig behandling af patienter, der viser tegn på neurologisk eller kardiell toksicitet.

Dosering

Den anbefalede dosis afhænger af størrelsen af operationsstedet og hvilket volumen, der er nødvendigt til at dække de berørte væv i operationsstedet, som kunne resultere i smertefrembringelse. Det skal sikres, at der ikke er et overskud, som kan trykkes ud fra stedet under lukning, især ved små snævre operationssteder (se pkt. 4.4).

Volumenet, der skal udtages, inkluderer dødvolumenet i Luer-lock-applikatoren. Eksempler på det volumen, der skal udtages, og dosis, der er tilgængelig til administration, er som følger:

- Bunionektomi – op til 2,3 ml (60 mg/1,8 mg)
- Åben inguinal herniorafi – op til 10,5 ml (300 mg/9 mg)

Den maksimale samlede dosis af Zynrelef, der skal påføres, må ikke overstige 400 mg/12 mg (ca. 14 ml).

Anvendelse sammen med andre anæstetika

Ved anvendelse af Zynrelef sammen med andre lokalanæstetika skal der tages hensyn til den samlede lokalanæstetiske eksponering i 72 timer. Totalt må den maksimale administrerede dosis af bupivacain ikke overstige 400 mg/dag.

Specielle populationer

Ældre patienter (≥ 65 år)

Ældre patienter bør gives reducerede doser svarende til deres alder og fysiske tilstand. Da ældre patienter kan have nedsat nyrefunktion, skal der tages hensyn til dette ved valg af dosis.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering af Zynrelef er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Anvendelse af Zynrelef hos patienter, der ikke er i dialyse og har svært nedsat nyrefunktion, er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Anvendelse af Zynrelef anbefales ikke hos dialysepatienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering af Zynrelef er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Patienter bør overvåges for tegn på forværring af leverfunktionen (se pkt. 4.4 og 5.2). Anvendelse af Zynrelef hos patienter med svært nedsat leverfunktion er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Zynrelefs sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

IntralæSIONAL anvendelse.

Zynrelef er beregnet til påføring på operationsstedet.

Zynrelef er beregnet til enkeltdosisadministration.

Zynrelef må kun klargøres og administreres med de sterile komponenter, der leveres i procedurepakken (ventileret hætteglasspids, sprøjte, applikator med Luer-lock). Udførlige anvisninger til sundhedspersoner vedrørende anvendelse findes i indlægssedlen.

Zynrelef skal påføres operationsstedet efter den sidste skylning og sugning og før suturering. Hvis der er involveret flere vævslag, skal opløsningen påføres efter den sidste skylning og sugning af hvert lag før lukning.

Zynrelef injiceres ikke, det skal påføres uden en kanyle på vævslagene under hudincisionen. Opløsningen bør ikke påføres huden. Der skal påføres en tilstrækkelig mængde opløsning til at dække vævene. Tør overskydende Zynrelef af huden før eller under lukning af såret.

Når der bindes knuder med monofilamentsuturer, kan kontakt med Zynrelef forårsage, at knuder løsner eller går op på grund af Zynrelef's viskositet. Minimer indgift af Zynrelef nær incisionslinjen, og tør overskydende Zynrelef af fra huden inden suturering. Tre (3) eller flere knuder, der ender i en flertrådet knude (f.eks. en kirurgisk knude), anbefales med monofilamentsuturer. Overvej flettede suturer eller suturer med modhager, især ved lukning af dybere lag.

Før instruktioner vedrørende klargøring af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

- Patienter med kendt overfølsomhed over for et lokalanæstetikum af amidtypen eller nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er). Meloxicam må ikke gives til patienter, der har udviklet symptomer som astma, næsepolypper, angioneurotisk ødem eller urticaria efter administration af acetylsalicylsyre eller andre NSAID'er.
- Tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.6).
- Koronararterie-bypasstransplantations (CABG)-operation (se pkt. 4.4).
- Svært hjertesvigt (se pkt. 4.4).
- Svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).
- Ikke-dialyseret svært nyresvigt (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Virkning og sikkerhed er ikke klarlagt ved større operationer, herunder abdominale, vaskulære og thorakale operationer (se pkt. 5.1). Dette lægemiddel bør ikke anvendes ved større operationer.

Lokalanæstetisk systemisk toksicitet (LAST)

Da der er en mulig risiko for svære livstruende bivirkninger forbundet med administration af bupivacain, skal et bupivacainholdigt lægemiddel administreres i en kontekst, hvor der er adgang til uddannet personale og udstyr til øjeblikkelig behandling af patienter, der viser tegn på neurologisk eller kardiell toksicitet.

Bupivacain kan forårsage akutte toksiske virkninger på centralnervesystemet og det kardiovaskulære system, hvis det anvendes til lokalanæstetiske procedurer, der resulterer i høje blodkoncentrationer af det aktive stof. Dette er især tilfældet efter utilsigtet intravaskulær administration eller injektion i yderst vaskulære områder. Ventrikulære arytmier, ventrikelflimren, pludseligt kardiovaskulært kollaps og død er blevet rapporteret i forbindelse med høje systemiske koncentrationer af bupivacain. Den ansvarlige læge skal tage de nødvendige forholdsregler for at undgå lokalanæstetisk systemisk toksicitet (se pkt. 4.2).

Patienter, der kræver særlig opmærksomhed for at reducere risikoen for farlige bivirkninger indbefatter følgende:

- Ældre og patienter i dårlig almentilstand skal gives reducerede doser, der svarer til deres fysiske tilstand.
- Patienter med delvist eller komplet hjerteblok – på grund af det faktum, at lokalanæstetika kan svække myokardiel ledning.
- Patienter med fremskreden leversygdom eller svært nedsat nyrefunktion.

De toksiske virkninger af lokalanæstetika er additive, og administration af disse skal ske med forsigtighed, herunder overvågning for neurologiske og kardiovaskulære virkninger relateret til LAST.

Det kardiovaskulære system

Data for kliniske studier og epidemiologiske data tyder på, at brugen af visse NSAID'er (især ved høje doser og ved langtidsbehandling) kan være forbundet med en lille forøget risiko for arterielle trombotiske hændelser (for eksempel myokardieinfarkt eller apopleksi). Data er utilstrækkelige til at udelukke en sådan risiko for Zynrelef. Brug af Zynrelef hos patienter med et nyligt myokardieinfarkt bør undgås, medmindre fordelene forventes at opveje risikoen for tilbagevendende kardiovaskulære trombotiske hændelser.

Patienter med ukontrolleret hypertension, kongestiv hjerteinsufficiens, diagnosticeret iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriesygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom bør kun behandles med Zynrelef efter nøje overvejelse.

Det gastrointestinale system

Der er rapporteret gastrointestinal (GI) blødning, ulceration eller perforation, der kan være letal, med alle NSAID'er på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen med eller uden advarende symptomer eller alvorlige GI-hændelser i anamnesen. Da Zynrelef indeholder meloxicam, et NSAID, skal sundhedspersoner være vedvarende opmærksomme på tegn og symptomer på GI-ulceration og -blødning. Hvis der er formodning om en alvorlig GI-bivirkning, skal der straks påbegyndes evaluering og behandling.

Risikoen for GI-blødning, -ulceration eller -perforation er højere ved stigende NSAID-doser hos patienter med ulcus i anamnesen og hos ældre. Kombinationsbehandling med beskyttende lægemidler (f.eks. misoprostol eller protonpumpehæmmere) bør overvejes til disse patienter og til patienter, der har brug for samtidig behandling med lavdosis-acetylsalicylsyre eller andre aktive stoffer, som kan tænkes at øge GI-risikoen (se nedenfor og pkt. 4.5).

Patienter med GI-toksicitet i anamnesen, især ældre patienter, skal rådes til at indberette eventuelle usædvanlige abdominalsymptomer (især GI-blødning).

Der rådes til forsigtighed hos patienter, der får samtidige lægemidler, der kan øge risikoen for ulceration eller blødning, såsom heparin, antikoagulanter, såsom warfarin, eller andre NSAID'er, herunder acetylsalicylsyre, der gives ved antiinflammatoriske doser (≥ 1 g som en enkelt indtagelse eller ≥ 3 g som samlet daglig mængde) (se pkt. 4.5).

Alvorlige hudreaktioner

Livstruende hudreaktioner som Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) er rapporteret i forbindelse med brugen af meloxicam. Patienter bør informeres om tegn og symptomer og overvåges nøje med hensyn til hudreaktioner. Risikoen for udvikling af SJS eller TEN er størst de første uger af behandlingen. Hvis der er symptomer eller tegn på SJS eller TEN ved brug af meloxicam, må Zynrelef ikke på noget tidspunkt administreres til denne patient.

Overvågning af lever- og nyrefunktion

Der er rapporteret lejlighedsvis stigninger i serumtransaminaseniveauer, stigninger i serumbilirubin eller andre leverfunktionsparametre samt stigninger i serumkreatinin og blodurinstofnitrogen samt andre laboratorieanomalier med meloxicam. Størstedelen af disse tilfælde var forbundet med forbigående og lette abnormaliteter. Patienter skal overvåges for tegn på forværring af lever- eller nyrefunktionen.

Renal toksicitet og nedsat nyrefunktion

Der er observeret renal toksicitet hos patienter, hvor renale prostaglandiner har en kompensatorisk rolle i opretholdelsen af renal perfusion. Hos disse patienter kan administration af et NSAID forårsage en dosisafhængig reduktion i dannelsen af prostaglandin og sekundært i den renale blodgennemstrømning, hvilket kan fremkalde åbenlys renal dekomensation. De patienter, der har størst risiko for denne reaktion, er patienter med nedsat nyrefunktion, nefrotisk syndrom, lupus nefropati, dehydrering, hypovolæmi, hjerteinsufficiens, svært nedsat leverfunktion, patienter, der tager diuretika, hæmmere af angiotensinkonverterende enzym (ACE) eller angiotensin-II-antagonister, og ældre.

Nyrefunktionen skal overvåges hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, hjerteinsufficiens, dehydrering eller hypovolæmi efter administration af Zynrelef.

Nyrevirkningerne af meloxicam kan fremskynde progressionen af nyredysfunktion hos patienter med præeksisterende nyresygdom.

Der er ingen tilgængelig information fra kontrollerede kliniske studier vedrørende brugen af meloxicam hos patienter med fremskreden nyresygdom. Da nogle meloxicammetabolitter udskilles via nyrerne, bør Zynrelef ikke anvendes hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, der er i dialyse,

medmindre fordelene forventes at opveje risikoen for forværring af nyrefunktionen. Zynrelef er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, der ikke er i dialyse (se pkt. 4.3).

Nedsat leverfunktion

Da bupivacain metaboliseres af leveren, skal høje doser anvendes med forsigtighed hos patienter med leversygdom. Patienter med svær leversygdom er på grund af deres manglende evne til normal metabolisering af lokalanæstetika i større risiko for at udvikle toksiske plasmakoncentrationer. Brug af Zynrelef hos patienter med svært nedsat leverfunktion er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Hyperkaliæmi

Der er rapporteret stigninger i serumkaliumkoncentrationen, herunder hyperkaliæmi, for meloxicam hos patienter, der har diabetes eller får samtidig behandling, som man ved øger kaliumkoncentrationerne. Zynrelef bør kun anvendes hos patienter med hyperkaliæmi, hvis fordelene opvejer risiciene.

Kondrolyse

Der har været rapporter efter markedsføring om kondrolyse hos patienter, der har fået postoperativ intraartikulær kontinuerlig infusion af lokalanæstetika. Størstedelen af de rapporterede tilfælde af kondrolyse har inddraget skulderleddet. På grund af mangfoldige bidragende faktorer og inkonsistens i den videnskabelige litteratur vedrørende virkningsmekanisme, er kausalitet ikke blevet klarlagt. Intraartikulær kontinuerlig infusion af Zynrelef bør undgås.

Svækket sårheling

Der er observeret svækket sårheling hos patienter efter bunionektomi (se pkt. 4.8). Ved små, trange operationssteder skal administration af overflødig volumen undgås (se pkt. 4.2).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Bupivacain

Bupivacain skal anvendes med forsigtighed hos patienter, der får andre lokalanæstetika eller aktive stoffer, der er strukturelt beslægtet med lokalanæstetika af amidtypen, f.eks. visse antiarytmika, såsom lidocain og mexiletin, da de systemiske toksiske virkninger er additive (se pkt. 4.4).

Meloxicam

ACE-hæmmere, angiotensin-II-antagonister

NSAID'er kan reducere den antihypertensive virkning af ACE-hæmmere, angiotensin-II antagonist eller betablokkere (herunder propranolol).

Hos patienter, som er ældre, volumendepleterede (herunder patienter i diuretisk terapi) eller har nedsat nyrefunktion, kan administration af et NSAID sammen med ACE-hæmmere eller angiotensin-II antagonist resultere i en forværring af nyrefunktionen, herunder mulig akut nyresvigt, som sædvanligvis er reversibel.

Patienter i behandling med ACE-hæmmere, angiotensin-II antagonist eller betablokkere skal overvåges efter behandling med Zynrelef for at sikre, at der opnås det ønskede blodtryk. Patienter, som er ældre, volumendepleterede eller har nedsat nyrefunktion, skal overvåges for tegn på forværring af nyrefunktionen (se pkt. 4.4).

Diuretika

Patienter i behandling med diuretika skal overvåges efter behandling med Zynrelef for tegn på forværring af nyrefunktionen ud over at sikre diuretisk virkning, herunder antihypertensive virkninger.

Lithium

Det er rapporteret, at NSAID'er øger lithiumniveauer i blodet (ved reduceret renal udskillelse af lithium), som kan nå toksiske værdier. Lithium bør ikke anvendes sammen med NSAID'er. Hvis brug af Zynrelief sammen med lithium forekommer nødvendig, skal patienter overvåges for tegn på lithiumtoksicitet efter behandling med Zynrelief.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen humane data fra anvendelse af Zynrelief til gravide kvinder.

Bupivacain

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af bupivacain til gravide kvinder. Dyreforsøg har vist nedsat afkomsoverlevelse og embryotoksiske virkninger (se pkt. 5.3).

Meloxicam

Hæmning af prostaglandinsyntese kan have negativ indvirkning på graviditeten og/eller den embryo-føtale udvikling. Data fra epidemiologiske studier tyder på en forøget risiko for abort og for hjertemisdannelse og gastroschise efter anvendelse af en prostaglandinsyntesehæmmer i tidlig graviditet. Den absolutte risiko for kardiovaskulær misdannelse blev forøget fra mindre end 1 % op til ca. 1,5 %. Risikoen menes at stige med dosis og varigheden af behandlingen. Hos dyr er det påvist, at administration af en prostaglandinsyntesehæmmer resulterer i forøget præ- og postimplantationstab og embryo-føtal-dødelighed. Endvidere er der rapporteret forøget forekomst af forskellige misdannelser, herunder kardiovaskulære, hos dyr, der har fået en prostaglandinsyntesehæmmer i løbet af organogeneseperioden.

Fra og med den 20. graviditetsuge kan meloxicam i Zynrelief forårsage oligohydramnios som følge af føtal renal dysfunktion. Dette kan forekomme kort efter behandlingen og er normalt reversibelt. Derudover har der været rapporter om ductus arteriosus konstriktion efter behandling med meloxicam i andet trimester, hvoraf de fleste forsvandt efter behandlingsophør. Derfor bør Zynrelief ikke gives under første og andet trimester af graviditeten, medmindre det er absolut nødvendigt. Hvis Zynrelief anvendes af en kvinde, der forsøger at blive gravid, eller i løbet af graviditetens første og andet trimester, skal dosis holdes så lav som muligt. Prænatal monitorering for oligohydramenios og ductus arteriosus konstriktion bør overvejes i flere dage efter eksponering for Zynrelief fra 20. gestationsuge og fremefter.

I løbet af det tredje trimester af graviditeten kan alle prostaglandinsyntesehæmmere eksponere fosteret for følgende:

- Kardiopulmonal toksicitet (med præmatur konstriktion/lukning af ductus arteriosus og pulmonal hypertension).
- Renal dysfunktion (se ovenfor).

Moderen og den nyfødte ved slutningen af graviditeten til:

- Mulig forlængelse af blødningstid, en antiaggregerende virkning, som kan forekomme selv ved meget lave doser.
- Hæmning af uterine kontraktioner, som resulterer i forsinkede eller langvarige fødselsveer.

På grund af meloxicamkomponenten er Zynrelief derfor kontraindiceret i det tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.3).

Amning

Bupivacain og meloxicam udskilles i modermælk i små mængder. Baseret på et klinisk forsøg vil den samlede estimerede gennemsnitlige spædbørnsdosis af bupivacain og meloxicam fra modermælk være henholdsvis ca. 0,3 % og 1,0 % af den vægtjusterede moderdosis.

Men da virkningerne af Zynrelef- Zynrelef på de ammede nyfødte/spædbørn er ukendte, skal det besluttes, om behandling skal påbegyndes eller amning skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til fordelene ved Zynrelef for kvinden.

Fertilitet

Der er ikke udført studier, der evaluerer virkningen af Zynrelef på den mandlige og kvindelige fertilitet.

Brugen af meloxicam kan forringe fertiliteten hos kvinder, der forsøger at blive gravide. Hos kvinder, der har problemer med at blive gravide, eller som gennemgår undersøgelse for infertilitet, bør Zynrelef kun anvendes, hvis fordelene opvejer risiciene.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Bupivacain påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Zynrelef kan have en meget let virkning på mentalfunktion og koordination selv i fravær af åbenlys toksicitet i centralnervesystemet (CNS) og kan midlertidigt svække bevægelsesevne og opmærksomhed.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Den mest almindelige bivirkning var svimmelhed (15,1%).

Liste over bivirkninger i skemaform

Følgende bivirkninger er baseret på erfaring fra kliniske studier og er i tabel 1 nedenfor anført efter systemorganklasse og hyppighed. Inden for hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne listet efter, hvor alvorlige de er, med de mest alvorlige øverst. Hyppigheden af bivirkningerne er angivet i henhold til følgende kategorier: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

Tabel 1: Rapporterede bivirkninger for Zynrelef

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig
Nervesystemet	Svimmelhed	Dysgeusi
Hjerte		Bradykardi
Vaskulære sygdomme		Hypotension
Hud og subkutane væv		Unormal kropslugt
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Cellulitis Svækket heling* Lokal reaktion på administrationsstedet Lokal hævelse på administrationsstedet Lokalt erytem på administrationsstedet Perifer hævelse

* Der er observeret svækket sårheling, herunder sårruptur, hos patienter efter bunionektomi (en operationsmodel med et lille indesluttet rum tilgængeligt til inddrypning af præparatet).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Bupivacain

Utilsigtede intravaskulære injektioner af bupivacain kan forårsage øjeblikkelige (i løbet af sekunder til få minutter) systemiske toksiske reaktioner. I tilfælde af en overdosering fremkommer systemisk toksicitet senere (15-60 minutter efter injektion) på grund af den langsommere stigning i blodkoncentrationen af lokalanæstetikum.

Akut systemisk toksicitet

Systemiske toksiske reaktioner inddrager primært CNS og det kardiovaskulære system.

Toksicitet i centralnervesystemet

CNS-toksicitet er et graderet respons med symptomer og tegn på eskalerende sværhedsgrad. De første symptomer er sædvanligvis cirkumoral paræstesi, følelsesløshed af tungen, ørhed, hyperakuse, tinnitus og synsforstyrrelser. Dysartri, muskeltrækninger eller tremor er mere alvorlige og går forud for indtræden af generaliserede krampeanfald. Disse tegn må ikke forveksles med neurotisk adfærd. Herefter kan følge bevidstløshed og tonisk-kloniske anfald, som kan vare fra få sekunder til adskillige minutter. Hypoksi og hyperkapni forekommer hurtigt efter krampeanfald på grund af den forøgede muskelaktivitet sammen med forstyrrelsen af vejtrækning og et muligt tab af fungerende luftveje. Der kan i svære tilfælde forekomme apnø. Acidose, hyperkaliæmi og hypoksi forøger og forlænger de toksiske virkninger af lokalanæstetika.

Restitution sker som følge af omfordeling af det lokalanæstetiske lægemiddel fra centralnervesystemet og efterfølgende metabolisme og udskillelse. Restitution kan ske hurtigt, medmindre der er injiceret store mængder af bupivacain.

Toksicitet i det kardiovaskulære system

Der kan i svære tilfælde ses toksicitet i det kardiovaskulære system, som almindeligvis forudgås af tegn på toksicitet i centralnervesystemet. Hos patienter, der er under kraftig sedation eller får et generelt anæstetikum, kan prodromale CNS-symptomer være fraværende. Hypotension, bradykardi, arytmier og endog hjertestop kan forekomme som følge af høje systemiske koncentrationer af lokalanæstetika, men i sjældne tilfælde er hjertestop forekommet uden prodromale CNS-virkninger.

Behandling af akut toksicitet

Hvis der fremkommer tegn på akut systemisk toksicitet, skal administration af Zynrelef seponeres øjeblikkeligt.

Der skal ved det første tegn på toksicitet administreres oxygen.

Det første trin i behandlingen af krampeanfald samt under ventilation eller apnø består af øjeblikkelig opmærksomhed omkring opretholdelse af patientens luftveje og assisteret eller kontrolleret ventilation med oxygen og et system, der er i stand til at tilvejebringe øjeblikkeligt positivt luftvejstryk med maske. Straks efter etableringen af disse ventilatoriske foranstaltninger skal det vurderes, om blodomløbet er tilstrækkeligt, idet opmærksomheden skal henledes på, at lægemidler, der anvendes til behandling af krampeanfald, undertiden svækker blodomløbet, når de administreres intravenøst. Hvis krampeanfaldene varer ved på trods af passende respirationsstøtte, og hvis status for kredsløbet tillader det, kan små tillæg af et ultrakorttidsvirkende barbiturat (såsom thiopental eller thiamylal) eller en benzodiazepin (såsom diazepam) administreres intravenøst. Lægen skal før brugen af anæstetika være fortrolig med disse antikonvulsive lægemidler. Understøttende behandling af kredsløbsdepression kan kræve administration af intravenøse væsker og, hvis det er passende, en vasopressor afhængigt af den kliniske situation (såsom efedrin til forøgelse af den myokardielle kontraktionskraft).

Både krampeanfald og kardiovaskulær depression kan, hvis ikke de behandles straks, resultere i hypoksi, acidose, bradykardi, arytmier og hjertestop. Ved forekomst af hjertestop skal der iværksættes standard kardiopulmonale genoplivningsforanstaltninger.

Endotrakeal intubation ved anvendelse af lægemidler og teknikker, der er velkendte for lægen, kan være indiceret efter initial administration af oxygen med maske, hvis der er problemer med at opretholde åbne luftveje, eller hvis der er indikation for langvarig ventilationsstøtte (assisteret eller kontrolleret).

Meloxicam

Der er begrænset erfaring med meloxicam-overdosering.

Symptomer efter akut NSAID-overdosering er sædvanligvis begrænset til letargi, døsighed, kvalme, opkastning og epigastriske smerter, som almindeligvis er reversible med støttende pleje. Gastrointestinal blødning kan forekomme. Anafylaktoide reaktioner kan forekomme efter en overdosering.

Patienter skal håndteres med symptomatisk og understøttende behandling efter en overdosering af Zynrelef.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anæstetika, lokalanæstetiske lægemidler (amider), ATC-kode: endnu ikke tildelt

Virkningsmekanisme

Zynrelef er en fast dosis-depotformulering med en kombination af bupivacain og meloxicam. I ca. 72 timer efter påføring i operationsstedet frigiver Zynrelef bupivacain og meloxicam, som herefter absorberes i de omgivende væv. Meloxicam menes at kontrollere vævsinflammationen, hvorved det normaliserer pH og forstærker virkningen af bupivacain, hvilket resulterer i en forøgelse af analgesi.

Bupivacain er et lokalanæstetikum af amidtypen med både anæstetisk og analgetisk virkning. Ved høje doser frembringer det kirurgisk anæstesi, mens det ved lavere doser fremkalder sensorisk blokade (analgesi) med mindre udtalt motorisk blokade.

Meloxicam er et non-steroidt antiinflammatorisk lægemiddel (NSAID) af oxicamfamilien med antiinflammatoriske, analgetiske og antipyretiske egenskaber. Dets præcise virkningsmekanisme er ukendt. Meloxicam hæmmer biosyntesen af prostaglandiner, som er kendte inflammationsmotorer.

Farmakodynamisk virkning

Bupivacain

Bupivacain forårsager en reversibel blokering af impulsudbredelse langs nervefibre ved at forhindre den indadgående bevægelse af natrium-ioner gennem nervefibreens cellemembran. Natriumkanalerne i nervemembranen anses for en receptor for lokalanæstetiske molekyler.

Lokalanæstetika kan have tilsvarende virkninger på andre exciterbare membraner, f.eks. i hjernen og myokardiet. Hvis store mængder aktivt stof når det systemiske kredsløb, kan der fremkomme symptomer og tegn på toksicitet, der hidrører fra centralnervesystemet og det kardiovaskulære system.

Toksicitet i centralnervesystemet (se pkt. 4.9) går sædvanligvis forud for de kardiovaskulære virkninger, da toksicitet i centralnervesystemet forekommer ved lavere plasmakoncentrationer. Direkte virkninger af lokalanæstetika på hjertet indbefatter langsom ledning, negativ inotropi og eventuelt hjertestop.

Klinisk virkning og sikkerhed

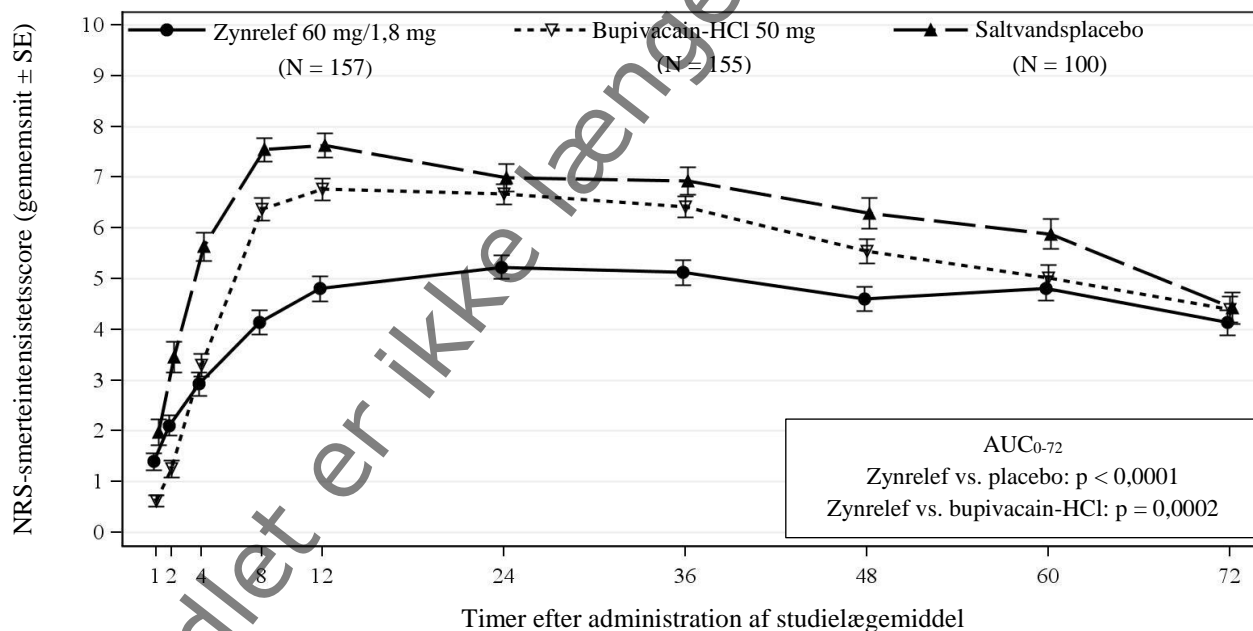
Virksomheden af Zynrelef er evalueret i 2 multicenter, dobbeltblindede, parallelgruppe, aktiv- og placebokontrollerede kliniske studier.

Studie 301 (bunionektomi)

I alt 412 patienter, der gennemgik unilateral bunionektomi med osteotomi og fiksering med en lidocain-Mayo-blokade, blev randomiseret til 1 af følgende 3 behandlingsgrupper i et 3:3:2-forhold (henholdsvis): Zynrelef 60 mg/1,8 mg, bupivacainhydrochlorid 50 mg eller saltvandsplacebo. Den gennemsnitlige patientalder var 47 år (interval 18 til 77 år), og patienterne var overvejende kvinder (86 %). Zynrelef blev påført direkte i operationsstedet ved slutningen af proceduren efter en sidste skylning og sugning men før lukning. Bupivacainhydrochlorid og saltvandsplacebo blev administreret ved henholdsvis injektion og instillation. Smerteintensiteten blev vurderet af patienterne på en 0 til 10 numerisk skala (NRS) indtil 72 timer efter dosering. Postoperativt var der intet planlagt smertemedicineringsprogram. Det var dog tilladt patienterne at tage nødmedicin efter behov (10 mg oxycodon oralt hver 4. time, 10 mg morfin i.v. hver 2. time og/eller 1.000 mg paracetamol oralt hver 6. time).

Resultaterne for det primære endepunkt og alle 4 vigtigste sekundære endepunkter var positive. Zynrelef reducerede signifikant den gennemsnitlige AUC for NRS-A smerteintensitetsscorerne med aktivitet til og med 72 timer postoperativt sammenlignet med både saltvandsplacebo (primært endepunkt) og bupivacain-HCl (figur 1). Zynrelef reducerede endvidere signifikant opioidindtagelsen og forøgede signifikant den andel af forsøgspersonerne, der ikke havde behov for nogen postoperativ opioidnødmedicinering (var "opioidfri") (tabel 2).

Figur 1: Gennemsnitlig smerteintensitet over 72 timer i studie 301 (bunionektomi)



Tabel 2: Opioidanvendelse over 72 timer i studie 301 (bunionektomi)

		Zynrelief 60 mg/1,8 mg (N = 157)	Bupivacain- hydrochlorid 50 mg (N = 155)	Saltvands- placebo (N = 100)
Samlet opioidindtagelse^a 0-72 timer	Median	13	18	25
	<i>p</i> -værdi vs. saltvandsplacebo	< 0,0001		
	<i>p</i> -værdi vs. bupivacainhydrochlorid	0,0022		
Opioidfri 0-72 timer	n (%)	45 (29 %)	17 (11 %)	2 (2 %)
	<i>p</i> -værdi vs. saltvandsplacebo	< 0,0001		
	<i>p</i> -værdi vs. bupivacainhydrochlorid	0,0001		

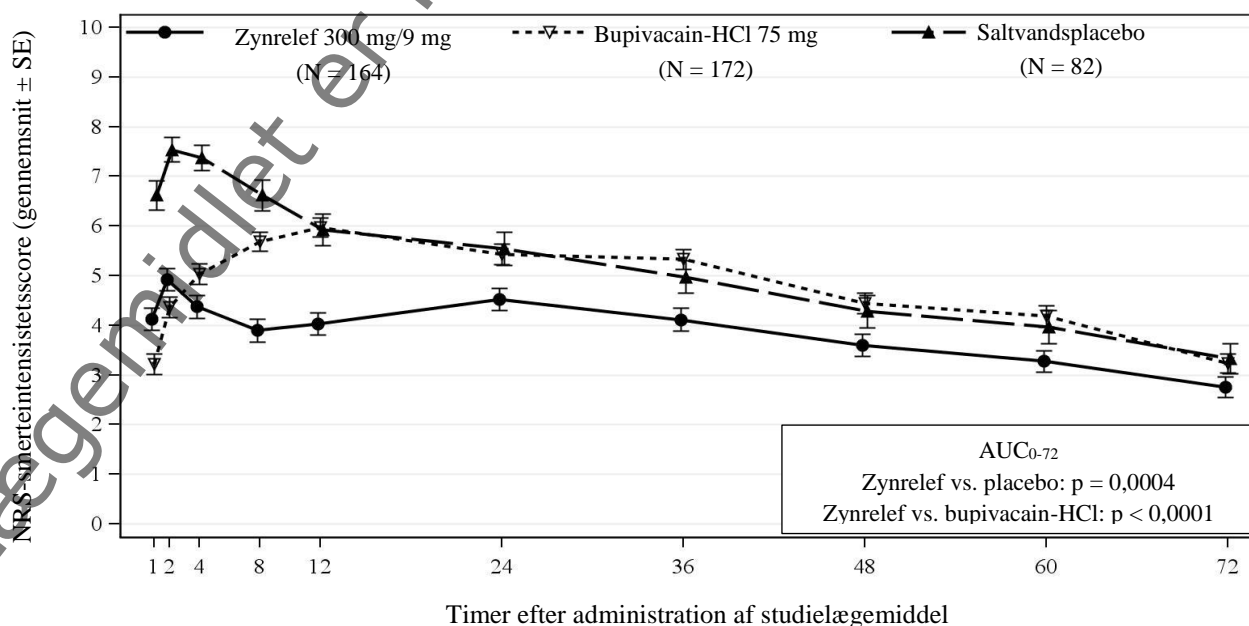
^a I intravenøs morfin-milligram-ækvivalenter (IV MME).

Studie 302 (inguinal herniorafi)

I alt 418 patienter, der gennemgik åben inguinal herniorafi med net under generel anæstesi, blev randomiseret til 1 af følgende 3 behandlingsgrupper i et 2:2:1-forhold (henholdsvis): Zynrelief 300 mg/9 mg, bupivacainhydrochlorid 75 mg eller saltvandsplacebo. Den gennemsnitlige patientalder var 49 år (interval 18 til 83 år), og patienterne var overvejende mænd (94 %). Zynrelief blev påført direkte i operationsstedet ved slutningen af proceduren efter skylning og sugning af hvert fascielag før lukning. Bupivacainhydrochlorid og saltvandsplacebo blev administreret ved henholdsvis injektion og instillation. Smerteintensiteten blev vurderet af patienterne på en 0 til 10 NRS indtil 72 timer efter dosering. Postoperativt var der intet planlagt smertemedicineringsprogram. Det var dog tilladt patienterne at tage nødmedicin efter behov (10 mg oxycodon oralt hver 4. time, 10 mg morfin i.v. hver 2. time og/eller 1.000 mg paracetamol oralt hver 6. time).

Resultaterne for det primære endepunkt og alle 4 vigtigste sekundære endepunkter var positive. Zynrelief reducerede signifikant den gennemsnitlige AUC for NRS-A-smerteintensitetsscorerne med aktivitet til og med 72 timer postoperativt sammenlignet med både saltvandsplacebo (primært endepunkt) og bupivacain-HCl (figur 2). Zynrelief reducerede endvidere signifikant opioidindtagelsen og forøgede signifikant den andel af forsøgspersoner, der var "opioidfri" (tabel 3).

Figur 2: Gennemsnitlig smerteintensitet (NRS) over 72 timer i studie 302 (herniorafi)



Tabel 3: Opioidanvendelse over 72 timer i studie 302 (herniorafi)

		Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 164)	Bupivacain- hydrochlorid 75 mg (N = 172)	Saltvands- placebo (N = 82)
Samlet opioidindtagelse^a 0-72 timer	Median	0	7	11
	<i>p</i> -værdi vs. saltvandsplacebo	0,0001		
	<i>p</i> -værdi vs. bupivacainhydrochlorid	0,0240		
Opioidfri 0-72 timer	n (%)	84 (51 %)	69 (40 %)	18 (22 %)
	<i>p</i> -værdi vs. saltvandsplacebo	< 0,0001		
	<i>p</i> -værdi vs. bupivacainhydrochlorid	0,0486		

^a I intravenøs morfin-milligram-ækvivalenter (IV MME).

Operationer, der ikke er evalueret med Zynrelef

Virkning og sikkerhed er ikke klarlagt ved større operationer, herunder abdominale, vaskulære og thorakale operationer (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Zynrelef i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af akutte postoperative smerter (se pkt. 4.2 oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Lokal påføring af Zynrelef i operationsstedet resulterer i påviselige systemiske plasmaniveauer af bupivacain i 72 timer og meloxicam i 120 timer. Systemiske plasmaniveauer af bupivacain efter påføring af Zynrelef korrelerer med virkning.

Absorption

Zynrelef er en depotformulering af bupivacain og meloxicam ved anvendelse af et polymerbaseret lægemiddeladministrationssystem. Efter en enkeltdosispåføring af Zynrelef frigives bupivacain og meloxicam samtidig fra polymeren i ca. 3 dage.

Farmakokinetiske parametre for bupivacain og meloxicam fra Zynrelef er evalueret efter flere forskellige kirurgiske procedurer.

Deskriptiv statistik for farmakokinetiske parametre for repræsentative Zynrelef-doser i hvert studie er vist i tabel 4.

Tabel 4: Sammendrag af farmakokinetiske parametre for bupivacain og meloxicam efter administration af enkeltdoser af Zynrelef

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

AUC = areal under kurven. NC = ikke beregnet (*not calculated*).

Bemærk: Aritmetisk gennemsnit (standardafvigelse) bortset fra t_{maks}, hvor det er median (interval). Doser af Zynrelef er vist som bupivacaindosis (mg)/meloxicamdosis (mg).

^a En terminal elimineringsfase blev ikke registreret hos et tilstrækkeligt antal patienter. SD blev ikke beregnet.

Fordeling

Når bupivacain og meloxicam er frigivet fra Zynrelef og absorberet systemisk, forventes fordelingen af bupivacain og meloxicam at være den samme som for en hvilken som helst bupivacainhydrochloridopløsning eller oral meloxicamformulering.

Bupivacain

Bupivacain har en total plasmaclearance på 0,58 l/min, et fordelingsvolumen ved *steady-state* på 73 l og et intermediært hepatisk ekstraktionsforhold på 0,38 efter i.v.-administration. Det er overvejende bundet til alfa-1-syreglycoprotein med en plasmabinding på 96 %.

Meloxicam

Meloxicam er meget stærkt bundet til plasmaproteiner, især albumin (99 %). Meloxicam penetrerer ind i synovialvæske til opnåelse af koncentrationer, der er ca. det halve af koncentrationerne i plasma. Fordelingsvolumen er lavt, i gennemsnit 11 l. Variationer mellem personer er i størrelsesordenen 30-40 %.

Biotransformation

Bupivacain

Bupivacain metaboliseres kraftigt i leveren, overvejende ved aromatisk hydroxylering til 4-hydroxybupivacain og N-dealkylering til pipecoloxylidid (PPX) begge medieret af cytochrom P450 (CYP) 3A4. Plasmakoncentrationerne af PPX og 4-hydroxybupivacain efter administration af bupivacain er lave sammenlignet med det oprindelige lægemiddel. Metabolitterne har en farmakologisk aktivitet, der er mindre end den for bupivacain.

Meloxicam

Meloxicam gennemgår en kraftig hepatisk biotransformation. Fire forskellige metabolitter af meloxicam er identificeret i urin, som alle er farmakodynamisk inaktive. Den primære metabolit, 5-carboxymeloxicam (60 % af dosis), dannes ved oxidation af en intermediær metabolit, 5-hydroxymethylmeloxicam, som også udskilles i mindre omfang (9 % af dosis). *In vitro*-studier tyder på, at CYP2C9 spiller en vigtig rolle i denne metaboliske vej med et mindre bidrag fra CYP3A4-isoenzymet. Patientens peroxidaseaktivitet er sandsynligvis ansvarlig for de andre to metabolitter, som udgør henholdsvis 16 % og 4 % af den administrerede dosis.

Elimination

Når bupivacain og meloxicam er frigivet fra Zynrelef og absorberet systemisk, forventes deres udskillelse at være den samme som for andre opløsningsformuleringer af bupivacainhydrochlorid eller orale meloxicamformuleringer.

Bupivacain

Ca. 1 % af bupivacain udskilles i urinen som uændret lægemiddel på 24 timer og ca. 5 % som PPX. Den gennemsnitlige tilsyneladende terminale halveringstid ($t_{1/2}$) for bupivacain fra Zynrelef er ca. 14 til 15 timer.

Meloxicam

Meloxicam udskilles overvejende i form af metabolitter og forekommer i lige store mængder i urin og fæces. Mindre end 5 % af den daglige dosis udskilles uændret i fæces, mens kun spor af den oprindelige forbindelse udskilles i urin. Den gennemsnitlige tilsyneladende terminale halveringstid ($t_{1/2}$) for meloxicam fra Zynrelef er ca. 22 til 25 timer. Total plasmaclearance udgør i gennemsnit 8 ml/min.

Specielle populationer

Når bupivacain og meloxicam er frigivet fra Zynrelef og absorberet systemisk, forventes virkningen af nedsat lever- og nyrefunktion at være den samme som for andre bupivacain- og meloxicamformuleringer.

Nedsat lever/nyre-funktion

Clearance af bupivacain skyldes næsten udelukkende levermetabolisme og er mere følsom over for ændringer i iboende leverenzymfunktion end over for leverperfusion.

Hverken nedsat leverfunktion eller let eller moderat nedsat nyrefunktion har en væsentlig virkning på meloxicamfarmakokinetikken. Ved svært nedsat nyrefunktion kan forøgelsen af fordelingsvolumenet resultere i højere koncentrationer af frit meloxicam (se pkt. 4.3 og 4.4).

Ældre

Efter oral dosering af meloxicam var gennemsnitlig plasmaclearance ved *steady-state* hos ældre forsøgspersoner lidt lavere, end hvad der blev rapporteret for yngre forsøgspersoner.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data om Zynrelef, bupivacain eller meloxicam viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af generel toksicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Der er ikke fundet evidens for nogen mutagen virkning af meloxicam hverken *in vitro* eller *in vivo*. Der er ikke fundet nogen karcinogen risiko for meloxicam hos rotter og mus ved doser, der er langt højere end de, der anvendes klinisk. Der er ikke udført langtidsforsøg med dyr til evaluering af det mutagene og karcinogene potentiale af Zynrelef og bupivacain.

Bupivacain krydser placenta. I forsøg til vurdering af reproduktionstoksicitet blev der observeret et fald i overlevelsen af afkommet hos rotter og embryoletalitet hos kaniner ved bupivacaindoser, der var 1,9 eller 2,1 gange den maksimale anbefalede daglige dosis af Zynrelef hos mennesker (baseret på kropsoverfladeareal ved anvendelse af maksimal daglig eksponering hos en person på 60 kg). Et forsøg med rhesus-aber til vurdering af bupivacain tydede på ændret postnatal adfærd efter eksponering for bupivacain ved fødsel.

Orale reproduktionsforsøg til vurdering af meloxicam hos rotter har vist et fald i ovulationer og hæmning af implantationer og embryotoksiske virkninger (forøgelse af resorptioner) ved maternotoksiske dosisniveauer ved 1 mg/kg og højere. Forsøg til vurdering af reproduktionstoksicitet hos rotter og kaniner viste ingen teratogenicitet op til orale doser på 4 mg/kg hos rotter og 80 mg/kg

hos kaniner. Disse niveauer for ingen observeret virkning oversteg den maksimale daglige eksponering af meloxicam i Zynrelef med en faktor på 7,4 og 295 gange (baseret på kropsoverfladeareal ved anvendelse af maksimal daglig eksponering hos en person på 60 kg). Føtotoksiske virkninger ved slutningen af gestation, som er fælles for alle prostaglandinsyntesehæmmere, er blevet beskrevet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

DETOSU/triethylenglycol/triethylenglycolpolyglycolid-copolymer
Triacetin
Dimethylsulfoxid
Maleinsyre

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med vand, natriumchloridopløsning eller andre lægemidler, da lægemidlet vil blive meget viskøst og vanskeligt at administrere.

Zynrelef må ikke komme i kontakt med povidon-iod-opløsning.

6.3 Opbevaringstid

60 mg/1,8 mg bupivacain/meloxicam: 2 år
200 mg/6 mg bupivacain/meloxicam: 3 år
400 mg/12 mg bupivacain/meloxicam: 3 år
Opbevaringstid efter første åbning: anvendes straks.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.
Dette lægemiddel må først klargøres umiddelbart før anvendelse.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

60 mg bupivacain/1,8 mg meloxicam

Ét 10 ml-hætteglas af type I-glas, 1 ventileret hætteglasspids, én 3 ml-sprøjte med Luer-lock og 1 applikator med Luer-lock.

200 mg bupivacain/6 mg meloxicam

Ét 10 ml-hætteglas af type I-glas, 1 ventileret hætteglasspids, én 12 ml-sprøjte med Luer-lock og 1 applikator med Luer-lock.

400 mg bupivacain/12 mg meloxicam

Ét 20 ml-hætteglas af type I-glas, 1 ventileret hætteglasspids, to 12 ml-sprøjter med Luer-lock og 2 applikatorer med Luer-lock.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Kun en klar opløsning uden partikler må anvendes.

Opløsningen er til engangsbrug. Eventuel ubrugt opløsning skal kasseres.

Ydersiden af Zynrelef-hætteglasset er ikke steril. Der kræves streng overholdelse af aseptisk teknik under hele håndteringen af lægemidlet for at holde det fri for mikrobiel kontaminering. Ved klargøring på operationsstuen anbefales det, at et team bestående af 2 personer klargør dette lægemiddel.

Zynrelef er en viskøs opløsning, der kun bør klargøres og administreres med komponenterne, der medfølger i Zynrelef-procedurepakningen.

Der henvises til instruktioner vedrørende anvendelsen til sundhedspersoner i indlægssedlen.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. september 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml depotopløsning til sår
bupivacain/meloxicam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml opløsning indeholder 29,25 mg bupivacain og 0,88 mg meloxicam.

Hvert hætteglas leverer en dosis på 60 mg/1,8 mg bupivacain/meloxicam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder endvidere: DETOSU/triethylenglycol/triethylenglycolpolyglycolid-copolymer, triacetin, dimethylsulfoxid, maleinsyre.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotopløsning til sår

1 x 10 ml-hætteglas, 1 ventileret hætteglasspids, 1 sprøjte med Luer-lock og 1 applikator med Luer-lock.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intralæsionel anvendelse.
Udelukkende til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.
Klargøres umiddelbart før brug.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1478/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml depotopløsning til sår
bupivacain/meloxicam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml opløsning indeholder 29,25 mg bupivacain og 0,88 mg meloxicam.

Hvert hætteglas leverer en dosis på 60 mg/1,8 mg bupivacain/meloxicam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotopløsning til sår
1 x 10 ml-hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intralæsi onel anvendelse.
Udelukkende til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.
Klargøres umiddelbart før brug.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Heron Therapeutics, B.V.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1478/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Zynrelief (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml depotopløsning til sår
bupivacain/meloxicam
Intralæsiønel anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

60 mg/1,8 mg/dosis

6. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Zynrelief (200 mg + 6 mg) / 7 ml depotopløsning til sår
bupivacain/meloxicam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml opløsning indeholder 29,25 mg bupivacain og 0,88 mg meloxicam.

Hvert hætteglas leverer en dosis på 200 mg/6 mg bupivacain/meloxicam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder endvidere: DETOSU/triethylenglycol/triethylenglycolpolyglycolid-copolymer, triacetin, dimethylsulfoxid, maleinsyre.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotopløsning til sår

1 x 10 ml-hætteglas, 1 ventileret hætteglasspids, 1 sprøjte med Luer-lock og 1 applikator med Luer-lock.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intralæsonel anvendelse. Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.
Klargøres umiddelbart før brug.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1478/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml depotopløsning til sår
bupivacain/meloxicam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml opløsning indeholder 29,25 mg bupivacain og 0,88 mg meloxicam.

Hvert hætteglas leverer en dosis på 200 mg/6 mg bupivacain/meloxicam

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotopløsning til sår
1 x 10 ml-hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intralæsiionel anvendelse.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.
Klargøres umiddelbart før brug.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Heron Therapeutics, B.V.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1478/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Zynrelief (200 mg + 6 mg) / 7 ml depotopløsning til sår
bupivacain/meloxicam
Intralæsiønel anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

200 mg/6 mg/dosis

6. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml depotopløsning til sår
bupivacain/meloxicam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml opløsning indeholder 29,25 mg bupivacain og 0,88 mg meloxicam.

Hvert hætteglas leverer en dosis på 400 mg/12 mg bupivacain/meloxicam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder endvidere: DETOSU/triethylenglycol/triethylenglycolpolyglycolid-copolymer, triacetin, dimethylsulfoxid, maleinsyre.

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotopløsning til sår

1 x 20 ml-hætteglas, 1 ventileret hætteglasspids, 2 sprøjter med Luer-lock og 2 applikatorer med Luer-lock.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intralæsionel anvendelse.
Udelukkende til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.
Klargøres umiddelbart før brug.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1478/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml depotopløsning til sår
bupivacain/meloxicam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml opløsning indeholder 29,25 mg bupivacain og 0,88 mg meloxicam.

Hvert hætteglas leverer en dosis på 400 mg/12 mg bupivacain/meloxicam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotopløsning til sår
1 x 20 ml-hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intralæsiønel anvendelse.
Udelukkende til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.
Klargøres umiddelbart før brug.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Heron Therapeutics, B.V.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1478/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Zynrelf (400 mg + 12 mg) / 14 ml depotopløsning til sår
bupivacain/meloxicam
Intralæsiønel anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

400 mg/12 mg/dosis

6. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml depotopløsning til sår

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml depotopløsning til sår

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml depotopløsning til sår

bupivacain/meloxicam

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Zynrelef
3. Sådan vil du få Zynrelef
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Zynrelef indeholder lægemidlerne bupivacain og meloxicam.

- Bupivacain tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes lokalbedøvende midler.
- Meloxicam tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes non-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er).

Zynrelef påføres under operation af lægen.

Zynrelef anvendes til voksne til reducere smerter fra små til middelstore operationssår efter en operation.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Zynrelef

Du må ikke få Zynrelef:

- hvis du er i **sidste trimester af graviditeten** (fra 30. graviditetsuge). Se punktet om graviditet.
- hvis du er **allergisk** over for **bupivacain** og/eller **meloxicam** eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du er **allergisk** over for andre lokalbedøvende midler fra samme gruppe af lægemidler som bupivacain (såsom **lidocain, mepivacain, prilocain, levobupivacain** og **ropivacain**).
- hvis du har **udviklet et eller flere af følgende symptomer efter at have taget acetylsalicylsyre, et stof, der er til stede i mange lægemidler, der anvendes til at lindre smerter og sænke feber samt til at forebygge blodpropper, eller andre ikke-steroid antiinflammatoriske midler:**
 - hvæsende åndetræt, trykken for brystet, stakåndethed (astma).
 - tilstoppet næse på grund af hævelse af slimhinden i næsen (næsepolypper).
 - hududslæt/nældefeber (urticaria) eller alvorlige hudreaktioner.

- pludselig hævelse af hud eller slimhinder, såsom hævelse omkring øjnene, i ansigtet, læberne, munden eller halsen, som muligvis besværliggør vejrtrækning (angioneurotisk ødem).
- under en **hjerterbypassoperation** (koronararterie-bypasstransplantation).
- hvis du har **alvorligt hjertesvigt**.
- hvis du har **alvorlige leverproblemer**.
- hvis du har **alvorligt nyresvigt og ikke får dialyse**.

Hvis du er usikker på, om noget af ovennævnte gælder for dig, skal du tale med lægen, før du får Zynrelef.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får Zynrelef:

- hvis du har hjerteproblemer, tidligere har haft et slagtilfælde eller tror, du kan være i risiko for disse tilstande, da lægemidler, såsom meloxicam, der er til stede i Zynrelef, kan være forbundet med en lille forøget risiko for et hjerteanfald ("myokardieinfarkt") eller slagtilfælde.
- hvis du nogensinde har haft blødning fra mavesækken eller mave-tarm-kanalen, mavesår eller betændelse i mavesækken (gastritis), da lægemidler, såsom meloxicam, der er til stede i Zynrelef, kan forværre disse tilstande.
- hvis du udvikler tegn på hudreaktioner, især inden for de første uger efter operation. Din læge vil overvåge hudreaktionerne nøje, og du må aldrig behandles med Zynrelef igen.
- hvis du har nedsat nyrefunktion eller nyresygdom.
- hvis du har nedsat leverfunktion eller leversygdom.
- hvis du har høje niveauer af kalium i dit blod (hyperkaliæmi).
- hvis du skal have foretaget en operation til behandling af en knyst i foden, da der er observeret forringet sårheling hos patienter efter denne operation. Din læge skal være opmærksom på at undgå administration af et overskydende volumen af Zynrelef.

Der er rapporteret kondrolyse (nedbrydning af brusk) hos patienter, der har fået vedvarende infusion af lokalanæstetika (et af indholdsstofferne i dette lægemiddel) i et led efter en operation. Din læge skal være opmærksom på, at Zynrelef ikke er beregnet til anvendelse i et led.

Hvis du er usikker på, om noget af ovennævnte gælder for dig, skal du tale med lægen eller apotekspersonalet, før du får Zynrelef.

Børn og unge

Zynrelef bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Zynrelef

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette skyldes, at Zynrelef kan påvirke måden, som visse lægemidler virker på.

Fortæl det især til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager/har taget eller bruger et eller flere af følgende:

- lægemidler, der anvendes til behandling af uregelmæssig hjerterytme (arytmi), såsom lidocain og mexiletin.

Lægen skal oplyses om disse lægemidler for at kunne beregne den korrekte dosis af Zynrelef til dig.

Fortæl også lægen, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler:

- lægemidler til behandling af hjerte- og nyresygdomme (såsom ACE-hæmmere, angiotensinreceptorblokkere eller betablokkere).

- et diuretisk lægemiddel (“vanddrivende tabletter”). Lægen vil muligvis overvåge din nyrefunktion, hvis du tager diuretika.
- lithium – der anvendes til behandling af humørsvingninger.

Spørg lægen, hvis du er i tvivl om nogen af disse lægemidler.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Fortæl det straks til lægen, hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid. Meloxicam, ét af lægemidlerne i Zynrelef, kan gøre det sværere for dig at blive gravid. Hvis du har problemer med at blive gravid eller gennemgår fertilitetsundersøgelse, vil lægen beslutte, om du skal have Zynrelef.

Zynrelef må ikke administreres, hvis du er i de sidste 3 måneder af graviditeten, da det kan skade dit ufødte barn eller forårsage problemer ved fødslen. Det kan forårsage nyre- og hjerteproblemer hos dit ufødte barn. Det kan påvirke din og dit barns tilbøjelighed til at bløde og forårsage, at veerne bliver senere eller længere end forventet. Zynrelef bør ikke administreres i løbet af de første 6 måneder af graviditeten, medmindre det er absolut nødvendigt og anbefalet af din læge. Hvis du har brug for behandling i denne periode, eller mens du forsøger at blive gravid, skal den laveste dosis gives. Hvis det administreres efter 20 ugers graviditet, kan Zynrelef forårsage nyreproblemer hos dit ufødte barn, som kan føre til lave niveauer af fostervand, der omgiver barnet (oligohydrannios) eller forsnævring af et blodkar (ductus arteriosus) i barnets hjerte. Hvis du har brug for behandling, kan din læge anbefale yderligere overvågning. Zynrelef bør ikke anvendes under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Zynrelef kan i meget let grad påvirke din mentale funktion og din koordinationsevne og kan midlertidigt nedsætte din bevægelsesevne og opmærksomhed. Når du har fået Zynrelef, bør du ikke føre motorkøretøj eller betjene værktøj eller maskiner, før disse virkninger har fortaget sig.

3. Sådan vil du få Zynrelef

Zynrelef vil blive påført under operation af lægen.

Lægen vil fastlægge den korrekte dosis til dig afhængig af typen af operation, du gennemgår. Lægen kan beslutte at reducere dosis, hvis du er ældre.

Lægen vil sørge for, at du hele tiden får den korrekte mængde smertelindring.

Hvis du har fået for meget Zynrelef

Alvorlige bivirkninger forårsaget af en overdosering af Zynrelef behøver specialbehandling, og lægen, der behandler dig, er uddannet i at håndtere disse situationer.

Søg lægehjælp så hurtigt som muligt, hvis du oplever et eller flere af disse tidlige tegn på at have fået for meget Zynrelef:

- svimmelhed eller uklarehed.
- følelsesløshed i læberne og omkring munden.
- følelsesløshed i tungen.
- høreproblemer.
- problemer med synet.

Mere alvorlige bivirkninger forårsaget af en overdosering af Zynrelef indbefatter taleproblemer, muskeltrækninger, rysten, skælven, krampeanfald og bevidsthedstab. **Søg straks lægehjælp**, hvis du oplever et eller flere af disse symptomer.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Vigtige bivirkninger, som du skal være opmærksom på:

Bivirkninger rapporteret i kliniske studier for patienter behandlet med Zynrelef var:

Meget almindelig (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer):

- svimmelhed

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- unormalt langsom hjerterytme.
- lavt blodtryk.
- ubehagelig kropslugt.
- infektion i huden (cellulitis).
- unormal heling, herunder at såret springer op på knystoperationsstedet.
- hævelse, rødme, varme eller infektion på operationsstedet.
- hævelse af underben eller hænder.
- ændret smag.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

Din læge eller hospitalet vil normalt opbevare Zynrelef, og de er ansvarlige for lægemidlets kvalitet efter åbning, og hvis det ikke bruges straks. Lægemidlet skal inspiceres visuelt før brug. Opløsningen bør kun anvendes, hvis den er klar, stort set fri for partikler, og hvis beholderen ikke er beskadiget. Lægen vil bortskaffe medicinen på passende vis.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zynrelef indeholder:

Aktive stoffer: bupivacain og meloxicam. Hver ml opløsning indeholder 29,25 mg bupivacain og 0,88 mg meloxicam.

- Zynrelef depotopløsning leveres i følgende doser:

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

- Øvrige indholdsstoffer: DETOSU/triethylenglycol/triethylenglycolpolyglycolid-copolymer, triacetin, dimethylsulfoxid og maleinsyre.

Udseende og pakningsstørrelser

Zynrelef er en depotopløsning til sår til intralæsionel anvendelse (påføring på et operationssted). Det er en klar, lysegul til gul opløsning.

Hver Zynrelef-pakning indeholder 1 x 10 ml- eller 1 x 20 ml-engangshætteglas af glas indeholdt i en individuel karton og sterile individuelt emballerede komponenter til klargøring og administration:

- 60 mg bupivacain og 1,8 mg meloxicam: ét 10 ml-enkeltdosishætteglas, 1 ventileret hætteglasspids, én 3 ml-sprøjte med Luer-lock og 1 applikator med Luer-lock.
- 200 mg bupivacain og 6 mg meloxicam: ét 10 ml-enkeltdosishætteglas, 1 ventileret hætteglasspids, én 12 ml-sprøjte med Luer-lock og 1 applikator med Luer-lock.
- 400 mg bupivacain og 12 mg meloxicam: ét 20 ml-enkeltdosishætteglas, 1 ventileret hætteglasspids, to 12 ml-sprøjter med Luer-lock og 2 applikatorer med Luer-lock.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN AF ZYNRELEF

1. Zynrelef er udelukkende beregnet til enkeltdosisadministration.
2. Zynrelef leveres som en procedurepakning bestående af et enkeltdosishætteglas af glas og følgende sterile komponenter: Sprøjte(r) med Luer-lock, en ventileret hætteglasspids og applikator(er) med Luer-lock.
3. Zynrelef er en viskøs opløsning, der kun bør klargøres og administreres med komponenterne, der medfølger i Zynrelef-procedurepakningen.
4. Indholdet i Zynrelef-hætteglasset er sterilt. Hætteglassets yderside er ikke steril. Der kræves streng overholdelse af aseptisk teknik under hele håndteringen af lægemidlet for at holde det fri for mikrobiel kontaminering.

Klargøring

Følgende 3 procedurepakninger er tilgængelige for Zynrelef:

Produktpræsentation	Sprøjte- størrelse	Antal sprøjter	Volumen til udtagning pr. sprøjte ^a	Administreret volumen
60 mg/1,8 mg bupivacain/meloxicam-opløsning i et 10 ml-hætteglas	3 ml	1	2,3 ml	2,0 ml
200 mg/6 mg bupivacain/meloxicam-opløsning i et 10 ml-hætteglas	12 ml	1	7 ml	6,7 ml
400 mg/12 mg bupivacain/meloxicam-opløsning i et 20 ml-hætteglas	12 ml	2	7 ml (14 ml i alt)	13,5 ml

^a Udtaget volumen indbefatter Luer-lock-applikatorens dødvolumen.

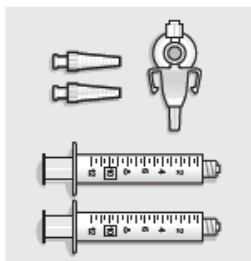
Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Instruktioner vedrørende klargøring og administration

Ved klargøring på operationsstuen anbefales det, at et team bestående af 2 personer klargør dette lægemiddel:

én **steril** (vist med blå) og én **ikke-steril** (vist med grønt).

1. Klargør komponenter



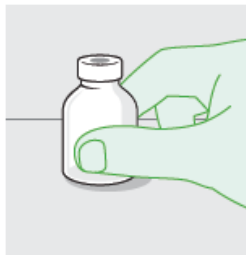
STERIL

Åbn alle komponenter på sterilt område.

Bemærk: Klargør alle sprøjter leveret i kittet.

Undlad at erstatte nogen af komponenterne.

2. Klargør hætteglas

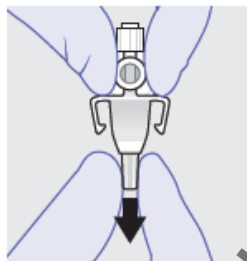


IKKE STERIL

- A) Tag hættens af hætteglasset, og anbring det på en stabil ikke-steril overflade.
- B) Rengør membranen med en spritserviet.
- C) Hold hætteglasset på plads, så den sterile person sikkert kan indføre den ventilerede hætteglasspids.

Undlad at fjerne proppen eller forsøge at hælde hætteglassets indhold.

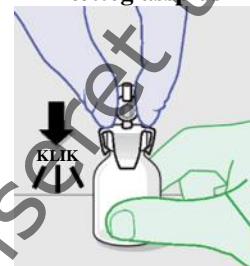
3. Fjern beskyttende hætte



STERIL

- A) Fjern den blå beskyttende hætte fra den ventilerede hætteglasspids.
- B) Fjern Luer-hætten.

4. Fastgør den ventilerede hætteglasspids



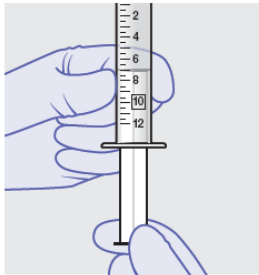
STERIL

Pres spidsen gennem membranen på hætteglasset, indtil den "klikker" på plads. Hold den ventilerede hætteglasspids på adapterhalsen for at opretholde steriliteten af den ventilerede hætteglasspids og den sterile person.

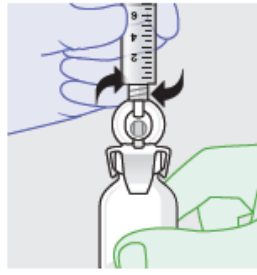
IKKE STERIL

Hold hætteglasset på plads, mens den sterile person fastgør spidsen. *Bemærk: Det anbefales, at dette gøres på en fast, flad overflade.*

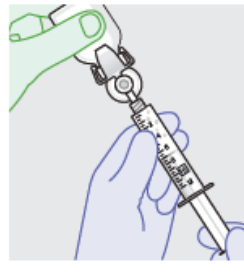
5. Klargør sprøjte



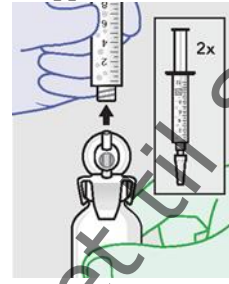
6. Klargør til udtagning



7. Udtagning af lægemiddel



8. Fastgør Luer-lock-applikatoren



STERIL

Fyld sprøjten med den samme mængde luft som den mængde af lægemiddel, du har planlagt at udtage. Luft fra sprøjten vil blive presset ind i hætteglasset i trin 7, når hætteglasset er blevet vendt på hovedet, og lægemidlet har fyldt halsen af hætteglasset.

STERIL

Fastgør den luftfyldte sprøjte til den ventilerede hætteglasspids.
Bemærk: Undgå at presse eller pumpe stempelstangen op og ned på noget tidspunkt i udtagningsprocessen.

IKKESTERIL

Hold hætteglasset på plads, indtil sprøjten er fastgjort.

STERIL

- A) Vend hætteglasset på hovedet ved hjælp af sprøjten.
- B) Lad lægemiddel fylde halsen af hætteglasset.
- C) Pres luft ind i hætteglasset og afvent, at luftbobler stiger op.
- D) Udtag lægemidlet i sprøjten. Det er normalt, at der er små luftbobler i sprøjten.

Bemærk: Lægemidlet er meget tykt. Det kan tage et par minutter at udtage.

IKKESTERIL

Du kan om nødvendigt hjælpe den sterile person med at vende hætteglasset på hovedet ved at holde på det ikkesterile hætteglas.

STERIL

- A) Sæt hætteglasset tilbage på den ikkesterile overflade.
- B) Fjern sprøjten fra hætteglasset og fastgør Luer-lock-applikatoren.
- C) Anbring sprøjten på den sterile overflade.
- D) Gentag (om nødvendigt) trin 5-8 med en anden sprøjte.

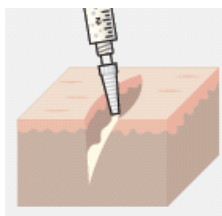
IKKESTERIL

Hold om nødvendigt hætteglasset på plads til fastgørelse af en anden sprøjte.

Dette lægemiddel skal først klargøres umiddelbart før brug. Dette lægemiddel kan ikke klargøres og opbevares forud for anvendelse.

Instruktioner vedrørende administration – Denne information skal læses, før lægemidlet anvendes for første gang. Zynrelef må kun administreres med den sprøjte og applikator med Luer-lock, der medfølger i procedurepakningen.

1. Zynrelef påføres uden en kanyle i operationsstedet efter den sidste skylning og sugning og før suturering. Påfør først Zynrelef efter den sidste skylning og sugning af hvert lag før lukning, hvis der er inddraget flere vævslag.
2. Zynrelef påføres ved anvendelse af applikatoren med Luer-lock, der er fastgjort til sprøjten, på vævene i operationsstedet, som kunne resultere i smertefrembringelse.
3. Anvend en tilstrækkelig mængde til at dække vævene. Sørg for, at der ved små rum ikke er et overskud, som kan trykkes ud fra stedet under lukning. Tør overskydende Zynrelef af huden før eller under lukning af såret.



4. Påfør kun Zynrelef på vævslagene under hudincisionen og ikke direkte på huden.
5. Hvor stor en mængde af Zynrelef, der er nødvendig, afhænger af operationsområdet af væv, der skal behandles. Det maksimale samlede dosisvolumen er ca. 14 ml. Zynrelef spredes let og dækker et stort område.
6. Zynrelef degraderer ikke suturer. Hvis der bindes knuder med monofilamentsuturer, kan kontakt med Zynrelef forårsage, at en enkelt knude løsnes eller går op på grund af Zynrelef's viskositet. Minimer administration af Zynrelef nær incisionslinjen, og tør overskydende Zynrelef af fra huden inden suturering. Tre eller flere knuder, der ender i en flertrådet knude (f.eks. en kirurgisk knude), anbefales med monofilamentsuturer. Overvej flettede suturer eller suturer med modhager, især ved lukning af dybere lag.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

BILAG IV

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelse**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for bupivacain/meloxicam er CHMP's nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af tilgængelige data om brugen af bupivacain/meloxicam under amning, baseret på resultaterne af undersøgelsen HTX-011-220 (som viser, at bupivacain/meloxicam udskilles i modermælk i 6-8 dage), og information om brug under graviditet, baseret på PRAC-rådgivningen for NSAID-holdige lægemidler (EMA/CMDh/642745/2022), mener PRAC, at produktinformationen bør styrkes i overensstemmelse hermed. CHMP er enig i PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelse for ændringen af vilkårene for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for bupivacain/meloxicam er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder bupivacain/meloxicam, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg