BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

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

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller 29,25 mg bupivakain och 0,88 mg meloxikam.

Zynrelef depotlösning finns i följande doser:
- 60 mg/1,8 mg bupivakain/meloxikam.
- 200 mg/6 mg bupivakain/meloxikam.
- 400 mg/12 mg bupivakain/meloxikam.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depotsårlösning.

Klar, blekgul till gul, viskös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zynrelef är avsett för behandling av somatisk postoperativ smärta från små till medelstora kirurgiska sår hos vuxna (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Zynrelef ska administreras i en vårdsituation där det finns utbildad personal och utrustning för att omedelbart behandla patienter som visar tecken på neurotoxicitet eller hjärttoxicitet.

<u>Dosering</u>

Rekommenderad dos beror på operationsområdets storlek och den volym som krävs för att täcka de vävnader i operationsområdet som är påverkade och kan generera smärta. Tillse att det inte blir ett överskott som kan tränga ut från området under förslutning av såret, särskilt från små begränsade kirurgiska områden (se avsnitt 4.4).

Den volym som ska dras upp innefattar den mängd som blir kvar i Luer-lock-applikatorn. Exempel på den volym ska dras upp och den dos som är tillgänglig för administrering är följande:
- Bunionektomi – upp till 2,3 ml (60 mg/1,8 mg)
- Öppen bråckkirurgi i ljumsken – upp till 10,5 ml (300 mg/9 mg)

Den maximala totaldosen av Zynrelef som ska appliceras får inte överskrida 400 mg/12 mg (cirka 14 ml).

Användning samtidigt med andra anestetika

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Vid användning av Zynrelef med andra lokalanestetika måste total exponering för lokalanestetika under 72 timmar beaktas. Totalt får den maximala administrerade dosen av bupivakain inte överskrida 400 mg/dag.

Särskilda populationer

Äldre (≥ 65 års ålder)
Äldre patienter ska ges reducerade doser som står i proportion till deras ålder och fysiska tillstånd. Eftersom äldre patienter kan ha nedsatt njurfunktion ska detta beaktas vid val av dos.

Nedsatt njurfunktion
Ingen dosjustering av Zynrelef är nödvändig hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Användning av Zynrelef till patienter med gravt nedsatt njurfunktion vilka inte får dialys är kontraindicerad (se avsnitt 4.3) och användning till patienter med gravt nedsatt njurfunktion som får dialys rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion
Ingen dosjustering av Zynrelef är nödvändig hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Patienter ska övervakas avseende tecken på försämrad leverfunktion (se avsnitt 4.4 and 5.2). Användning av Zynrelef till patienter med gravt nedsatt leverfunktion är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för Zynrelef för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Intralesionell användning.

Zynrelef är avsett för applicering i operationsområdet.

Zynrelef är avsett att administreras som singeldos.

Zynrelef får endast beredas och administreras med de sterila komponenter som medföljer vårdsetet (ventilerad spike för flaskan, spruta, Luer-lock-applikator). Fullständig bruksanvisning för hälso- och sjukvårdspersonal finns i bipacksedeln.

Zynrelef ska appliceras i operationsområdet efter avslutad spolning och sugning och före suturering. Om flera vävnadsskikt är inblandade ska lösningen appliceras efter avslutad spolning och sugning av varje enskilt skikt före förslutning.

Zynrelef injiceras inte, det ska appliceras utan nål i vävnadsskikten under hudsnittet. Lösningen ska inte appliceras på huden. Tillräcklig mängd lösning ska appliceras för att täcka vävnaderna. Torka bort överflödigt Zynrelef från huden före eller under stängning av såret.

Vid knytning av monofilamentsuturer kan kontakt med Zynrelef leda till att en knut lossnar eller öppnas på grund av Zynrelefs viskositet. Minimera administreringen av Zynrelef nära incisionslinjen och torka bort överflödigt Zynrelef från huden före suturering. Tre (3) eller fler knutar som slutar i en flertrådig knut (t.ex. en kirurgisk knut) rekommenderas med monofilamentsuturer, överväg flätat eller taggigt suturmaterial, särskilt för stängning av djupare lager.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

- Patienter med känd överkänslighet mot lokalanestetika av amidtyp eller icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat). Meloxikam får inte ges till patienter som har utvecklat tecken på astma, näspolyper, angioneurotiskt ödem eller urtikaria efter administrering av acetylsalicylsyra eller andra NSAID-preparat.
- Graviditet i tredje trimestern (se avsnitt 4.6).
- Koronar-bypass-operation (CABG) (se avsnitt 4.4).
- Svår hjärtsvikt (se avsnitt 4.4).
- Gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).
- Grav njursvikt utan dialys (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Effekt och säkerhet har inte fastställts vid större operationer, inklusive buk-, kärl- och thoraxoperationer (se avsnitt 5.1). Detta läkemedel bör inte användas vid större operationer.

Toxiska reaktioner utlösta av lokalanestetika (local anaesthetic systemic toxicity, LAST)

Eftersom det finns en eventuell risk för livshotande biverkningar i samband med administrering av bupivakain, ska läkemedel som innehåller bupivakain administreras i en miljö där det finns utbildad personal och utrustning för att omedelbart behandla patienter som visar tecken på neurotoxicitet eller hjärttoxicitet.

Bupivakain kan orsaka akuta toxiska effekter på centrala nervsystemet eller hjärt-kärlsystemet om det används som lokalanestetikum vid ingrepp som leder till höga koncentrationer av den aktiva substansen i blodet. Detta gäller särskilt efter oavsiktlig intravaskulär administrering eller injektion i kärlrika områden. Kammararytmi, kammarflimmer, plötslig kardiovaskulär kollaps och dödsfall har rapporterats i samband med höga systemiska koncentrationer av bupivakain. Ansvarig läkare ska vidta nödvändiga försiktighetsåtgärder för att förhindra toxiska reaktioner utlösta av lokalanestetika (se avsnitt 4.2).

Patienter som kräver särskild uppmärksamhet för att minska risken för farliga biverkningar inkluderar följande:
- Äldre och patienter med dåligt allmäntillstånd ska ges reducerade doser som står i proportion till deras fysiska status.
- Patienter med partiellt eller komplett hjärtblock eftersom lokalanestetika kan hämma hjärtöverledning.
- Patienter med avancerad leversjukdom eller gravt nedsatt njurfunktion.

De toxiska effekterna av lokalanestetika är additiva och administrering av dessa ska ske med försiktighet, inklusive övervakning av neurologiska och kardiovaskulära effekter relaterade till LAST.

Hjärt-kärlsystemet

Kliniska studier och epidemiologiska data tyder på att användningen av vissa NSAID-preparat (särskilt vid höga doser och långvarig behandling) kan vara associerade med en liten ökning av risken för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke). Data för att utesluta en sådan risk för Zynrelef är otillräckliga. Användning av Zynrelef till patienter som nyligen haft en hjärtinfarkt ska undvikas om inte fördelarna förväntas uppväga riskerna för återkommande kardiovaskulära trombotiska händelser.

Patienter med okontrollerad hypertoni, hjärtsvikt, etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom ska endast behandlas med Zynrelef efter noggrant övervägande.

Mag-tarmkanalen

läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Gastrointestinal (GI) blödning, ulceration eller perforation, som kan vara dödlig, har rapporterats vid behandling med alla typer av NSAID-preparat, när som helst under behandlingen, med eller utan varningssymtom eller tidigare anamnes på allvarliga GI-händelser. Eftersom Zynrelef innehåller meloxikam, ett NSAID-preparat, ska hälso- och sjukvårdspersonalen vara uppmärksamma på tecken och symtom på GI-ulceration och blödning. Vid misstanke om en allvarlig GI-biverkning ska bedömning och behandling initieras omedelbart.

Risken för GI-blödning, ulceration eller perforation ökar med stigande NSAID-doser hos patienter med anamnes på magsår och hos äldre. Kombinationsbehandling med skyddande läkemedel (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas för dessa patienter, samtför de patienter som kräver samtidig behandling med lågdos acetylsalicylsyra eller andra aktiva substanser som sannolikt ökar GI-risken (se nedan och avsnitt 4.5).

Patienter med en anamnes på GI-toxicitet, speciellt äldre, bör rådas att rapportera alla ovanliga buksymtom (särskilt GI-blödning).

Försiktighet rekommenderas hos patienter som samtidigt får läkemedel som kan öka risken för ulceration eller blödning, såsom heparin, antikoagulantia såsom warfarin eller andra NSAID-preparat, inklusive acetylsalicylsyra som ges vid antiinflammatoriska doser (≥ 1 g som singeldos eller ≥ 3 g som total dygnsdos) (se avsnitt 4.5).

Allvarliga hudreaktioner

Livshotande hudreaktioner (Stevens-Johnsons syndrom [SJS] och toxisk epidermal nekrolys [TEN]) har rapporterats vid användning av meloxikam. Patienter ska informeras om tecken och symtom och övervakas noggrant avseende hudreaktioner. Den största risken för uppkomst av SJS eller TEN är inom de första behandlingsveckorna. Om patienten har utvecklat SJS eller TEN vid användning av meloxikam får Zynrelef aldrig administreras till denna patient.

Övervakning av lever- och njurfunktion

Tillfälligt förhöjda serumtransaminasnivåer, serumbilirubin eller andra leverfunktionsparametrar, förhöjt serumkreatinin och blodureakväve, samt andra laboratorieavvikelser har rapporterats med meloxikam. De flesta av dessa fall var övergående och lätta avvikelser. Patienter ska övervakas avseende tecken på försämrad lever- eller njurfunktion.

Njurtoxicitet och nedsatt njurfunktion

Njurtoxicitet har setts hos patienter hos vilka renala prostaglandiner har en kompensatorisk roll för att upprätthålla renal perfusion. Hos dessa patienter kan administrering av ett NSAID orsaka en dosberoende reduktion av prostaglandinbildning och, sekundärt, en reduktion av renalt blodflöde, vilket kan påskynda en renal dekompensering. Patienter som löper störst risk för denna reaktion är de som har nedsatt njurfunktion, nefrotiskt syndrom, lupusnefropati, dehydrering, hypovolemi, hjärtsvikt, gravt nedsatt leverfunktion och patienter som tar diuretika, ACE-hämmare (angiotensin converting enzyme inhibitors) eller angiotensin II-antagonister samt äldre.

Njurfunktion ska övervakas hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion, hjärtsvikt, dehydrering eller hypovolemi efter administrering av Zynrelef.

De renala effekterna av meloxikam kan påskynda försämringen av njurfunktionen hos patienter med befintlig njursjukdom.

Det saknas information från kontrollerade studier avseende användning av meloxikam hos patienter med avancerad njursjukdom. Eftersom vissa meloxikammetaboliter utsöndras via njurarna rekommenderas inte användning av Zynrelef till patienter med gravt nedsatt njurfunktion som får dialys om inte fördelarna förväntas uppväga risken för försämrad njurfunktion. Zynrelef är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion som inte får dialys (se avsnitt 4.3).

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Nedsatt leverfunktion

Eftersom bupivakain metaboliseras av levern ska höga doser användas med försiktighet till patienter med leversjukdom. Patienter med svår leversjukdom löper större risk att utveckla toxiska plasmakoncentrationer på grund av oförmåga att metabolisera lokalanestetika på normalt sätt. Användning av Zynrelef till patienter med gravt nedsatt leverfunktion är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Hyperkalemi

Förhöjd kaliumkoncentration i serum, inklusive hyperkalemi, har rapporterats för meloxikam hos patienter med diabetes eller hos patienter som får samtidig behandling med känd förhöjande effekt på kaliumkoncentrationer. Zynrelef ska bara användas till patienter med hyperkalemi om fördelarna uppväger riskerna.

Kondrolys

Efter godkännande för försäljning har kondrolys rapporterats hos patienter som fått postoperativ intraartikulär kontinuerlig infusion av lokalanestetika. De flesta rapporterade fall av kondrolys har gällt axelleden. På grund av flera bidragande faktorer och motsägande uppgifter i den vetenskapliga litteraturen avseende verkningsmekanism har ett orsakssammahang inte fastställts. Intra-artikulär kontinuerlig infusion av Zynrelef ska undvikas.

Försämrad sårläkning

Försämrad sårläkning har observerats hos patienter efter bunionektomi (se avsnitt 4.8). Undvik administrering av överskottsvolym i små, begränsade operationsområden (se avsnitt 4.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Bupivakain

Bupivakain ska användas med försiktighet till patienter som får andra lokalanestetika eller aktiva substanser som strukturellt liknar lokalanestetika av amidtyp, t.ex. vissa antiarytmika, såsom lidokain och mexiletin, eftersom de systemiska toxiska effekterna är additiva (se avsnitt 4.4).

Meloxikam

ACE-hämmare, angiotensin-II-antagonister
NSAID-preparat kan minska den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare och betablockare (inklusive propanolol).

Hos patienter som är äldre, har hypovolemi (inklusive de som står på diuretikabehandling) eller som har nedsatt njurfunktion kan samtidig administrering av ett NSAID-preparat och ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorblockerare leda till försämrad njurfunktion, inklusive risk för akut njursvikt, som vanligtvis är reversibel.

Patienter som står på ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister eller betablockare ska övervakas efter behandling med Zynrelef för att säkerställa att önskat blodtryck uppnås. Patienter som är äldre, har hypovolemi eller nedsatt njurfunktion ska övervakas avseende tecken på försämring av njurfunktionen (se avsnitt 4.4).

Diuretika
Efter behandling med Zynrelef ska patienter som står på diuretika övervakas för tecken på försämrad njurfunktion. Dessutom ska diuretisk effekt inklusive antihypertensiva effekter säkerställas.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Litium
NSAID-preparat har rapporterats höja litiumnivåerna i blodet (via nedsatt renal utsöndring av litium) och dessa kan nå toxiska värden. Samtidig användning av litium och NSAID-preparat rekommenderas inte. Om användning av Zynrelef med litium visar sig nödvändig ska patienterna övervakas avseende tecken på litiumförgiftning efter behandling med Zynrelef.

4.6 Fertilititet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga humandata från användning av Zynrelef hos gravida kvinnor.

Bupivakain
Det finns begränsad mängd data från användning av bupivakain hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat minskad överlevnad hos valpar och embryotoxiska effekter (se avsnitt 5.3).

Meloxikam
Hämning av prostaglandinsyntesen kan ha en negativ inverkan på graviditeten och/eller den embryonala utvecklingen/fosterutvecklingen. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall, hjärtmissbildning och gastroschis efter användning av en prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Risken tros öka med dos och behandlingstid. Hos djur har administrering av en prostaglandinsynteshämmare visat sig leda till ökad pre- och postimplantationsförlust och embryofetal dödlighet. Dessutom har en ökad incidens av olika missbildningar, inklusive kardiovaskulära, rapporterats hos djur som fått en prostaglandinsynteshämmare under den organogenetiska perioden.

Från och med 20:e graviditetsveckan kan meloxicam i Zynrelef orsaka oligohydramnios till följd av njurdysfunktion hos fostret. Detta kan inträffa kort efter behandlingen och är vanligtvis reversibelt. Dessutom har det förekommit rapporter om förträngning av ductus arteriosus efter behandling med meloxicam under andra trimestern, varav de flesta försvann efter avslutad behandling. Under graviditetens första och andra trimester ska Zynrelef därför inte ges om det inte är strikt nödvändigt. Om Zynrelef används av en kvinna som försöker bli gravid, eller under den första och andra trimestern av graviditeten, ska dosen hållas så låg som möjligt. Antenatal övervakning för oligohydramenios och ductus arteriosus konstriktion bör övervägas under flera dagar efter exponering för Zynrelef från och med gestationsvecka 20 och framåt.

Under graviditetens tredje trimester kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta fostret för:
- Kardiopulmonell toxicitet (med prematur sammandragning/förslutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertoni).
- Nedsatt njurfunktion (se ovan).

I slutet av graviditeten kan modern och det nyfödda barnet utsättas för:
- Eventuell förlängning av blödningstiden, en antiaggregationseffekt som kan uppkomma även efter mycket låga doser.
- Hämning av uteruskontraktioner som leder till fördröjt eller förlängt förlossningsarbete.

Därför, på grund av komponenten av meloxikan, är Zynrelef kontraindicerat under graviditetens tredje trimester (se avsnitt 4.3).

Amning

Bupivakain och meloxicam utsöndras i små mängder i bröstmjölk. Baserat på en klinisk studie skulle den totala uppskattade genomsnittliga spädbarnsdosen av bupivakain och meloxicam från bröstmjölk vara cirka 0,3 % respektive 1,0 % av den viktjusterade mödradosen.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Eftersom effekterna av Zynrelef-exponering på de ammade nyfödda/spädbarn är okända måste ett beslut fattas om huruvida man ska börja eller avbryta amningen efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med Zynrelef för kvinnan.

Fertilitet

Studier som utvärderar effekten av Zynrelef på manlig och kvinnlig fertilitet har inte utförts.

Användning av meloxikan kan försämra fertiliteten hos kvinnor som försöker bli gravida. Hos kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår en infertilitetsutredning ska Zynrelef bara användas om fördelarna uppväger riskerna.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Bupivakain har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Zynrelef kan ha en mycket lätt effekt på mental funktion och koordination även i frånvaro av uppenbar toxicitet i centrala nervsystemet (CNS) och kan tillfälligt påverka rörlighet och vakenhet.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligaste biverkningen var yrsel (15,1 %).

Tabell med lista över biverkningar

Följande biverkningar är baserade på erfarenhet från kliniska studier och redovisas enligt klassificering av organsystem och frekvens i tabell 1 nedan. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde enligt fallande allvarlighetsgrad. Frekvensen av biverkningar anges enligt följande kategorier: mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100, < 1/10).

Tabell 1: Biverkningar rapporterade för Zynrelef

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Dysgeusi
Hjärtat		Bradykardi
Blodkärl		Hypotoni
Hud och subkutan vävnad		Onormal hudlukt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Cellulit Försämrad läkning* Lokal reaktion i området Lokal svullnad i området Lokalt erytem i området Perifer svullnad

* Försämrad sårläkning, inklusive såröppning, har observerats hos patienter efter bunionektomi (en operationsmodell med ett litet, begränsat område tillgängligt för att instillera läkemedlet).

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Bupivakain

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Oavsiktliga intravaskulära injektioner av bupivakain kan orsaka omedelbara systemiska toxiska reaktioner (inom sekunder till några minuter). I händelse av överdosering uppkommer systemisk toxicitet senare (15-60 minuter efter injektion) på grund av långsammare höjning av koncentrationen av lokalanestetika i blodet.

Akut systemisk toxicitet
Systemiska toxiska reaktioner involverar främst CNS och hjärt-kärlsystemet.

Systemisk toxicitet i centrala nervsystemet
CNS-toxicitet uppträder gradvis med symtom och tecken av stigande svårighetsgrad. De första symtomen är vanligtvis cirkumoral parestesi, domning av tungan, ostadighetskänsla, hyperakusi, tinnitus och synstörningar. Dysartri, muskelryckningar eller tremor är allvarligare och föregår uppkomsten av generaliserade kramper. Dessa tecken får inte tolkas som neurotiskt beteende. Efter detta kan medvetslöshet och grand mal-kramper uppstå och de vara från några sekunder till flera minuter. Hypoxi och hyperkapni uppkommer snabbt efter kramper på grund av den ökade muskelaktiviteten, tillsammans med påverkan på andning och eventuell förlust av funktionella luftvägar. Vid svåra fall kan apné uppkomma. Acidos, hyperkalemi och hypoxi ökar och förlänger de toxiska effekterna av lokalanestetika.

Återhämtning beror på redistribution av lokalanestetikumet från det centrala nervsystemet och efterföljande metabolism och utsöndring. Återhämningen kan gå snabbt om inte stora mängder av bupivakain har injicerats.

Toxicitet i hjärt-kärlsystemet
Toxicitet i hjärt-kärlsystemet kan ses vid svåra fall och föregås i allmänhet av tecken på toxicitet i centrala nervsystemet. Hos patienter som är djupt sederade eller som får ett narkosmedel kan prodromala CNS-symtom saknas. Hypotoni, bradykardi, arytmi och till och med hjärtstopp kan uppkomma som en följd av höga systemiska koncentrationer av lokalanestetika, men i sällsynta fall har hjärtstopp uppkommit utan prodromala CNS-effekter.

Behandling av akut toxicitet
Vid tecken på systemisk toxicitet ska administrering av Zynrelef avbrytas omedelbart.

Vid det första tecknet på toxicitet ska syrgas administreras.

Det första steget vid behandling av kramper, samt under ventilation eller apné, är att omedelbart kontrollera patientens luftvägar och ge assisterad eller kontrollerad ventilation med syrgas och ett administreringssystem som tillåter omedelbart positivt luftvägstryck med mask. Omedelbart efter insättning av dessa ventilationsåtgärder ska cirkulationens tillräcklighet utvärderas, med hänsyn tagen till att läkemedel som används för att behandla kramper ibland hämmar cirkulationen vid intravenös administrering. Om kramperna kvarstår trots adekvat andningsstöd och om det är kan tillåtas med avseende på cirkulationsstatus, kan små ökningar av ett ultrakortverkande barbiturat (såsom tiopental och tiamylal) eller en bensodiazepin (såsom diazepam) administreras intravenöst. Läkaren ska ha före användning av anestetika ha kunskap om dessa antikonvulsiva medel. Stödjande behandling vid cirkulatorisk depression kan kräva administrering av intravenösa vätskor och, när lämpligt, en vasopressor beroende på den kliniska situationen (såsom efedrin för att förstärka den myokardiella kontraktiliteten).

Om behandling inte sätts in omedelbart kan både kramper och kardiovaskulär depression leda till hypoxi, acidos, bradykardi, arytmier och hjärtstopp. Om hjärtstopp uppkommer ska gängse kardiopulmonella återupplivningsåtgärder sättas in.

Endotrakeal intubering samt användning av läkemedel och tekniker som läkaren är bekant med kan vara indicerade efter initial administrering av syrgas med mask vid svårigheter att hålla luftvägarna öppna eller om långvarig ventilation (assisterad eller kontrollerad) är indicerad.

<u>Meloxikam</u>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Det finns begränsad erfarenhet av överdosering av meloxikam.

Symtom efter akut NSAID-överdosering är vanligtvis begränsade till letargi, sömnighet, illamående, kräkningar och smärta i epigastriet, vilka vanligtvis är reversibla med stödjande vård. Gastrointestinal blödning kan uppkomma. Anafylaktoida reaktioner kan uppkomma efter en överdosering.

Patienter ska behandlas med symtomatisk och stödjande vård efter en överdosering av Zynrelef.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Anestetika, lokalanestetika (amider), ATC-kod: ännu ej tilldelad

Verkningsmekanism

Zynrelef är depotkombination med fasta doser av bupivakain och meloxikam. Under cirka 72 timmar efter applicering av Zynrelef i det kirurgiska området frisätts bupivakain och meloxikam, vilka därefter absorberas i omkringliggande vävnader. Meloxikam tros kontrollera vävnadsinflammationen och normaliserar därmed pH och potentierar effekten av bupivakain, vilket leder till starkare analgesi.

Bupivakain är ett lokalanestetikum av amidtyp med både anestetiska och analgetiska effekter. Vid höga doser framkallar bupivakain kirurgisk anestesi, medan lägre doser framkallar sensorisk blockad (analgesi) med mindre uttalad motorisk blockad.

Meloxikam är ett NSAID-preparat (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel) i oxikamfamiljen, med antiinflammatoriska, analgetiska och antipyretiska egenskaper. Dess exakta verkningsmekanism är okänd. Meloxikam hämmar biosyntesen av prostaglandiner, som är kända inflammatoriska mediatorer.

Farmakodynamisk effekt

Bupivakain
Bupivakain blockerar impulspropagering längs nervfibrerna reversibelt genom att förhindra inåtrörelsen av natriumjoner genom nervfibrernas cellmembran. Nervmembranets natriumkanaler anses vara en receptor för lokalanestetikumets molekyler.

Lokalanestetika kan ha liknande effekter på andra exciterbara membran, t.ex. i hjärnan och myokardiet. Om mycket stora mängder av den aktiva substansen når den systemiska cirkulationen kan symtom och tecken på toxicitet härrörande från centrala nervsystemet och hjärt-kärlsystemet uppkomma.

Toxicitet i centrala nervsystemet (se avsnitt 4.9) föregår vanligtvis de kardiovaskulära effekterna eftersom toxicitet i centrala nervsystemet uppkommer vid låga plasmakoncentrationer. Direkta effekter av lokalanestetika på hjärtat inkluderar långsam överledning, negativ inotropism och slutligen hjärtstopp.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av Zynrelef utvärderades i 2 dubbelblinda aktivt- och placebokontrollerade multicenterstudier med parallella grupper.

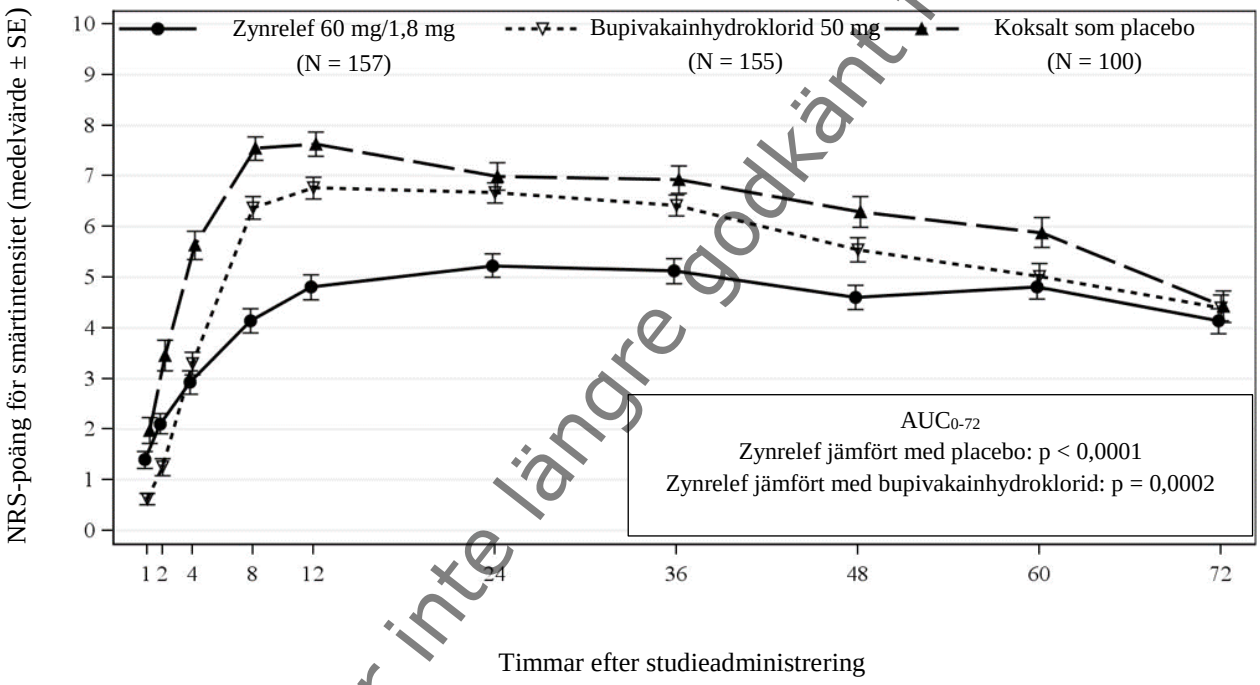
Studie 301 (bunionektomi)
Totalt 412 patienter som genomgick unilateral bunionektomi med osteotomi och fixering med en Mayo-blockad med lidokain randomiserades till 1 av följande 3 behandlingsgrupper i kvoten 3:3:2:

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Zynrelef 60 mg/1,8 mg, bupivakainhydroklorid 50 mg eller koksalt som placebo. Den genomsnittliga patientåldern var 47 år (intervall 18 till 77 år) och majoriteten av patienterna var kvinnor (86 %). Zynrelef applicerades direkt i operationsområdet vid avslutat ingrepp, efter slutlig spolning och sugning, men före förslutning. Bupivakainhydroklorid och koksalt som placebo administrerades via injektion respektive instillation. Patienterna bedömde smärtintensiteten på en numerisk skala (NRS) från 0 till 10 upp till 72 timmar efter dos. Postoperativt gavs ingen planerad behandling med smärtstillande medel, men patienterna fick använda akutläkemedel vid behov (10 mg oxikodon oralt var 4:e timme, 10 mg morfin intravenöst varannan timme och/eller 1 000 mg paracetamol oralt var 6:e timme).

Resultaten för det primära effektmåttet och alla 4 viktiga sekundära effektmått var positiva. Zynrelef minskade signifikant genomsnittligt AUC för smärtintensitet vid aktivitet på NRS-A under 72 timmar efter operation jämfört med både koksalt som placebo (primärt effektmått) och bupivakainhydroklorid (Figur 1). Zynrelef minskade också signifikant opioidkonsumtionen och ökade signifikant andelen försökspersoner som inte behövde postoperativa akuta opioidläkemedel (var "opioidfria") (Tabell 2).

Figur 1: Genomsnittlig smärtintensitet under 72 timmar i studie 301 (bunionektomi)



Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Tabell 2: Opioidanvändning under 72 timmar i studie 301 (bunionektomi)

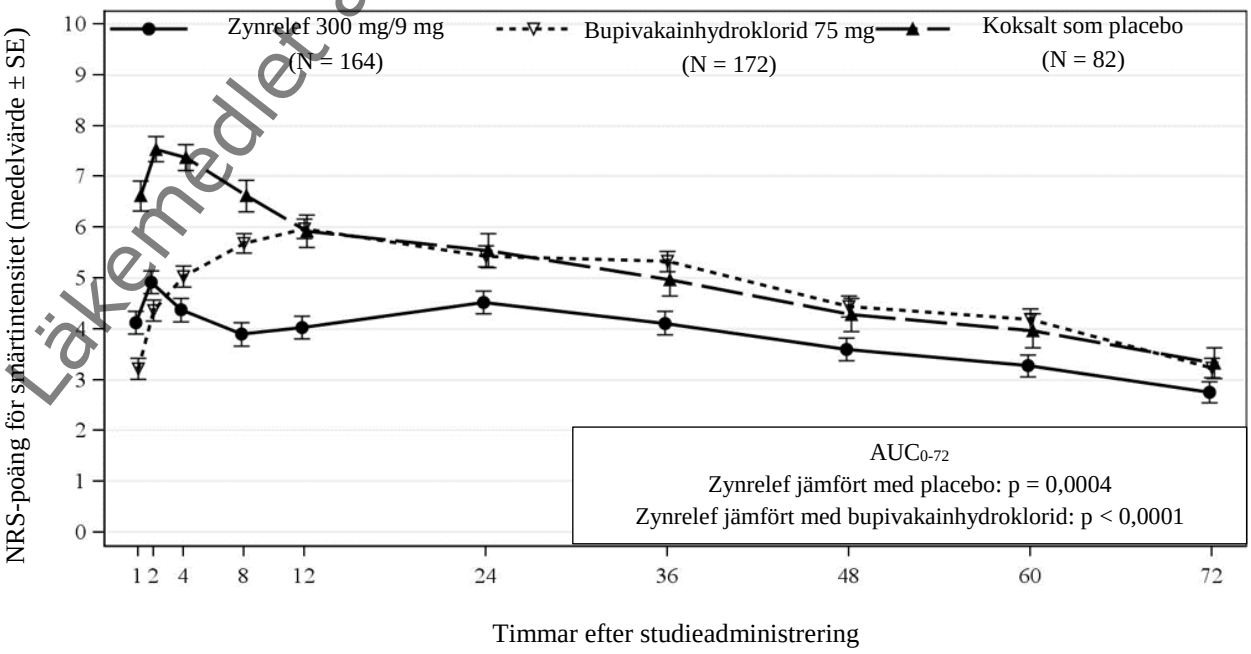
		Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 157)	Bupivakain-hydroklorid 50 mg (N = 155)	Koksalt som placebo (N = 100)
Total opioid-konsumtion[a] 0-72 timmar	Median	13	18	25
	p-värde jämfört med koksalt som placebo	< 0,0001		
	p-värde jämfört med bupivakainhydroklorid	0,0022		
Opioidfri 0-72 timmar	n (%)	45 (29 %)	17 (11 %)	2 (2 %)
	p-värde jämfört med koksalt som placebo	< 0,0001		
	p-värde jämfört med bupivakainhydroklorid	0,0001		

[a] Som IV MME (intravenous morphine milligram equivalents).

Studie 302 inguinal bråckkirurgi)
Totalt 418 patienter som genomgick inguinal bråckkirurgi med nät under narkos randomiserades till 1 av följande 3 behandlingsgrupper i kvoten 2:2:1: Zynrelef 300 mg/9 mg, bupivakainhydroklorid 75 mg eller koksalt som placebo. Den genomsnittliga patientåldern var 49 år (intervall 18 till 83 år) och patienterna var i huvudsak män (94 %). Zynrelef applicerades direkt i operationsområdet vid avslutat ingrepp, efter slutlig spolning och sugning av varje bindvävsskikt före förslutning. Bupivakainhydroklorid och koksalt som placebo administrerades via injektion respektive instillation. Smärtintensiteten bedömdes av patienterna från 0 till 10 på NRS upp till 72 timmar efter dos. Postoperativt gavs ingen planerad behandling med smärtstillande medel, men patienterna fick använda akutläkemedel vid behov (10 mg oxikodon oralt var 4:e timme, 10 mg morfin intravenöst varannan timme och/eller 1 000 mg paracetamol oralt var 6:e timme).

Resultaten för det primära effektmåttet och alla 4 viktiga sekundära effektmått vara positiva. Zynrelef minskade signifikant genomsnittlig AUC för smärtintensitet vid aktivitet på NRS-A under 72 timmar efter operation jämfört med både koksalt som placebo (primärt effektmått) och bupivakainhydroklorid (Figur 2). Zynrelef minskade också signifikant opioidkonsumtionen och ökade signifikant andelen försökspersoner som var ”opioidfria” (Tabell 3).

Figur 2: Genomsnittlig smärtintensitet (NRS) under 72 timmar i studie 302 (bråckkirurgi)



Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Tabell 3: Opioidanvändning under 72 timmar i studie 302 (bråckkirurgi)

		Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 164)	Bupivakain-hydroklorid 75 mg (N = 172)	Koksalt som placebo (N = 82)
Total opioid-konsumtion[a] 0-72 timmar	Median	0	7	11
	p-värde jämfört med koksalt som placebo	0,0001		
	p-värde jämfört med bupivakainhydroklorid	0,0240		
Opioidfri 0-72 timmar	n (%)	84 (51 %)	69 (40 %)	18 (22 %)
	p-värde jämfört med koksalt som placebo	< 0,0001		
	p-värde jämfört med bupivakainhydroklorid	0,0486		

[a] Som IV MME (intravenous morphine milligram equivalents).

Operationer som inte utvärderats med Zynrelef
Effekt och säkerhet har inte fastställts vid större operationer, inklusive buk-, kärl- och thoraxoperationer (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Zynrelef för en eller flera grupper av den pediatriska populationen för behandling av akut postoperativ smärta (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Lokal applicering av Zynrelef i operationsområdet leder till detekterbara systemiska plasmanivåer av bupivakain under 72 timmar och meloxikam under 120 timmar. Systemiska plasmanivåer av bupivakain efter applicering av Zynrelef korrelerar med effekten.

Absorption

Zynrelef är en depotformulering av bupivakain och meloxikam som består av ett polymerbaserat läkemedelsadministrationssystem. Efter applicering av en singeldos av Zynrelef frisätts bupivakain och meloxikam samtidigt från polymeren under cirka 3 dagar.

Farmakokinetiska parametrar för bupivakain och meloxikam från Zynrelef utvärderades efter ett flertal kirurgiska ingrepp.

Deskriptiv statistik för farmakokinetiska parametrar hos representativa doser av Zynrelef i de enskilda studierna anges i tabell 4.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Tabell 4: Sammanfattning av farmakokinetiska parametrar för bupivakain och meloxikam efter administrering av en singeldos av Zynrelef

Aktiv substans	Parameter	Bunionektomi: Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 17)	Bråckkirurgi: 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)
Meloxikam	C_{max} (ng/ml)	25,6 (13,8)	225 (96,3)
	t_{max} (h)	18,02 (8,13-60)	58,72 (24,2-96,02)
	$AUC_{(0-t)}$ (h×ng/ml)	1 600 (915)	18 600 (7 860)
	$AUC_{(inf)}$ (h×ng/ml)	1 660 (1 050)	15 500 (NC[a])

AUC = area under kurvan; NC = ej beräknat.
Anm: Aritmetiskt medelvärde (standardavvikelse) förutom t_{max} där det är median (intervall). Doserna av Zynrelef anges som bupivakaindos (mg)/meloxikamdos (mg).
[a] Terminal elimineringsfas kunde inte tas fram hos tillräckligt många patienter; SD beräknades inte.

Distribution

Efter att bupivakain och meloxikam har frisatts från Zynrelef och absorberats systemiskt förväntas distributionen av bupivakain och meloxikam vara densamma som för alla bupivakainhydrokloridlösningar och orala beredningar av meloxikam.

Bupivakain
Bupivakain har en total plasmaclearance på 0,58 l/min, en distributionsvolym vid steady state på 73 l och en intermediär hepatisk extraktionskvot på 0,38 efter intravenös administrering. Det är i huvudsak bundet till surt alfa-l glykoprotein med en plasmabindning på 96 %.

Meloxikam
Meloxikam i mycket hög grad bundet till plasmaproteiner, framför allt albumin (99 %). Meloxikam penetrerar till synovialvätska och ger då koncentrationer som är ungefär hälften så höga som de i plasma. Distributionsvolymen är låg, i genomsnitt 11 l. Interindividuell variation är i storleksordningen 30-40 %.

Metabolism

Bupivakain
Bupivakain metaboliseras i hög grad i levern, framför allt genom aromatisk hydroxylering till 4-hydroxi-bupivakain och N-dealkylering till pipecolylxylidin (PPX), båda medierade av cytokrom P450 (CYP) 3A4. Plasmakoncentrationerna av PPX och 4-hydroxi-bupivakain efter administrering av bupivakain är låga jämfört med modersubstansen. Metaboliterna har en farmakologisk aktivitet som är mindre än den för bupivakain.

Meloxikam
Meloxikam genomgår omfattande hepatisk metabolism. Fyra olika metaboliter av meloxikam identifierades i urin, vilka samtliga är farmakodynamiskt inaktiva. Huvudmetaboliten, 5'-karboximeloxikam (60 % av dosen), bildas genom oxidering av en intermediär metabolit 5'-hydroximetylmeloxikam, som också utsöndras i mindre omfattning (9 % av dosen). *In vitro*-studier tyder på att CYP2C9 har en viktig roll i denna metabola väg, med ett mindre bidrag från isoenzymet CYP3A4. Patientens peroxidasaktivitet är sannolikt ansvarig för de två övriga metaboliterna, vilka står för 16 % respektive 4 % av den administrerade dosen.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Eliminering

Efter att bupivakain och meloxikam har frisatts från Zynrelef och absorberats systemiskt förväntas deras utsöndring vara densamma som för alla bupivakainhydrokloridlösningar och orala formuleringar av meloxikam.

Bupivakain
Cirka 1 % av bupivakain utsöndras i urinen som oförändrat läkemedel under 24 timmar och cirka 5 % som PPX. Den skenbara terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) för bupivakain från Zynrelef är i genomsnitt cirka 14 till 15 timmar.

Meloxikam
Meloxikam utsöndras i huvudsak i form av metaboliter och förekommer i lika stor omfattning i urin och feces. Mindre än 5 % av dygnsdosen utsöndras oförändrad i feces, medan bara spårmängder av modersubstansen utsöndras i urin. Den skenbara terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) för meloxikam från Zynrelef är i genomsnitt cirka 22 till 25 timmar. Total plasmaclearance uppgår till i genomsnitt 8 ml/min.

Särskilda populationer

Efter att bupivakain och meloxikam har frisatts från Zynrelef och absorberats systemiskt förväntas effekterna av nedsatt lever- och njurfunktion vara desamma som för alla andra beredningar av bupivakain och meloxikam.

Nedsatt lever och njurfunktion
Clearance av bupivakain beror nästan helt på levermetabolism och är mer känslig för förändringar av egentlig leverenzymfunktion än för leverperfusion.

Varken nedsatt leverfunktion eller lätt till måttligt nedsatt njurfunktion har någon betydande effekt på farmakokinetiken för meloxikam. Vid gravt nedsatt njurfunktion kan ökningen av distributionsvolymen leda till högre koncentrationer av fritt meloxikam (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Äldre
Efter oral dosering av meloxikam var genomsnittlig plasmaclearance vid steady state hos äldre försökspersoner något lägre än vad som rapporterats för yngre försökspersoner.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier av Zynrelef, bupivakain eller meloxikam avseende allmäntoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Det finns inga bevis för mutagen effekt av meloxikam, varken *in vitro* eller *in vivo*. Ingen karcinogen risk hos meloxikam har setts på råtta och mus vid mycket högre doser än de som används kliniskt. Långtidsstudier på djur för att utvärdera mutagen och karcinogen potential hos Zynrelef och bupivakain har inte utförts.

Bupivakain passerar placenta. I reproduktionstoxicitetsstudier noterades minskad överlevnad för avkomman hos råttor och embryoletalitet noterades hos kanin vid bupivakaindoser som var 1,9 respektive 2,1 gånger högre den maximala rekommenderade dygnsdosen av Zynrelef hos människa (baserat på kroppsyta med maximal daglig exponering hos en person som väger 60 kg). En studie av bupivakain på rhesusapor tyder på förändrat postnatalt beteende efter exponering för bupivakain vid förlossningen.

Orala reproduktionsstudier av meloxikam på råtta har visat minskad ovulation och färre implantationer och embryotoxiska effekter (fler resorptioner) vid maternotoxiska dosnivåer om 1 mg/kg eller högre. Reproduktionstoxicitetsstudier på råtta och kanin visade ingen teratogenicitet upp till orala doser på

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

4 mg/kg till råtta och 80 mg/kg till kanin. Dessa NOEL (no observed effect levels)-doser överskred den maximala dagliga exponeringen av meloxikam i Zynrelef med en faktor på 7,4 och 295 gånger (baserat på kroppsyta med maximal daglig exponering hos en person som väger 60 kg). Fetotoxiska effekter i slutet av dräktigheten, vilka är gemensamma för alla prostaglandinsynteshämmare, har beskrivits.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

DETOSU/trietylenglykol/trietylenglykol-polyglykolid-sampolymer
Triacetin
Dimetylsulfoxid
Maleinsyra

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med vatten, natriumkloridlösning eller andra läkemedel eftersom läkemedlet blir mycket visköst och svårt att administrera.

Zynrelef får inte komma i kontakt med lösning av povidonjod.

6.3 Hållbarhet

60 mg/1,8 mg bupivakain/meloxikam: 2 år
200 mg/6 mg bupivakain/meloxikam: 3 år
400 mg/12 mg bupivakain/meloxikam: 3 år
Hållbarhet efter öppnandet: använd omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.
Detta läkemedel ska endast beredas omedelbart före användning.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

<u>60 mg bupivakain/1,8 mg meloxikam</u>

En 10 ml flaska av typ I-glas, en ventilerad spike för flaskan, en 3 ml Luer-lock-spruta och en Luer-lock-applikator.

<u>200 mg bupivakain/6 mg meloxikam</u>

En 10 ml flaska av typ I-glas, en ventilerad spike för flaskan, en 12 ml Luer-lock-spruta och en Luer-lock-applikator.

<u>400 mg bupivakain/12 mg meloxikam</u>

En 20 ml flaska av typ I-glas, en ventilerad spike för flaskan, två 12 ml Luer-lock-sprutor och två Luer-lock-applikatorer.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Endast klar lösning utan partiklar ska användas.

Lösningen är endast avsedd för engångsbruk. Ej använd lösning ska kasseras.

Utsidan på flaskan med Zynrelef är inte steril. Strikt aseptisk teknik måste användas under hela hanteringen av läkemedlet för att hålla det fritt från mikrobiell kontaminering. För beredning av läkemedlet i operationssal rekommenderas ett team på 2 personer.

Zynrelef är en viskös lösning som bara får beredas och administreras med de komponenter som medföljer i Zynrelef-förpackningen.

Se anvisningarna för hälso- och sjukvårdspersonal i bipacksedeln.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24 september 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som lämnas ut mot särskilt recept och som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml depotsårlösning
bupivakain/meloxikam

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml lösning innehåller 29,25 mg bupivakain och 0,88 mg meloxikam.

1 flaska ger en dos om 60 mg/1,8 mg bupivakain/meloxikam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: DETOSU/trietylenglykol/trietylenglykol-polyglykolid-sampolymer, triacetin, dimetylsulfoxid, maleinsyra.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Depotsårlösning

1 x 10 ml flaska, en ventilerad spike för flaskan, en Luer-lock-spruta och en Luer-lock-applikator.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intralesionell användning.
Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.
Bereds omedelbart före användning.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1478/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml depotsårlösning
bupivakain/meloxikam

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml lösning innehåller 29,25 mg bupivakain och 0,88 mg meloxikam.

1 flaska ger en dos om 60 mg/1,8 mg bupivakain/meloxikam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Depotsårlösning
1 x 10 ml flaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intralesionell användning.
Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Bereds omedelbart före användning.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Heron Therapeutics, B.V.

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1478/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT FLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml depotsårlösning
bupivakain/meloxikam
Intralesionell användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

60 mg/1,8 mg/dos

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml depotsårlösning
bupivakain/meloxikam

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml lösning innehåller 29,25 mg bupivakain och 0,88 mg meloxikam.

1 flaska ger en dos om 200 mg/6 mg bupivakain/meloxikam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: DETOSU/trietylenglykol/trietylenglykol-polyglykolid-sampolymer, triacetin, dimetylsulfoxid, maleinsyra.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Depotsårlösning

1 x 10 ml flaska, 1 ventilerad spike för flaskan, en Luer-lock-spruta och en Luer-lock-applikator.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intralesionell användning.
Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.
Bereds omedelbart före användning.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1478/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml depotsårlösning
bupivakain/meloxikam

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml lösning innehåller 29,25 mg bupivakain och 0,88 mg meloxikam.

1 flaska ger en dos om 200 mg/6 mg bupivakain/meloxikam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Depotsårlösning
1 x 10 ml flaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intralesionell användning.
Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Bereds omedelbart före användning.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Heron Therapeutics, B.V.

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1478/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT FLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml depotsårlösning
bupivakain/meloxikam
Intralesionell användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

200 mg/6 mg/dos

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml depotsårlösning
bupivakain/meloxikam

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml lösning innehåller 29,25 mg bupivakain och 0,88 mg meloxikam.

1 flaska ger en dos om 400 mg/12 mg bupivakain/meloxikam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: DETOSU/trietylenglykol/trietylenglykol-polyglykolid-sampolymer, triacetin, dimetylsulfoxid, maleinsyra.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Depotsårlösning

1 x 20 ml flaska, en ventilerad spike för flaskan, två Luer-lock-sprutor och två Luer-lock-applikatorer.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intralesionell användning.
Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.
Bereds omedelbart före användning.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1478/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml depotsårlösning
bupivakain/meloxikam

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml lösning innehåller 29,25 mg bupivakain och 0,88 mg meloxikam.

1 flaska ger en dos om 400 mg/12 mg bupivakain/meloxikam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Depotsårlösning
1 x 20 ml flaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intralesionell användning.
Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Bereds omedelbart före användning.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Heron Therapeutics, B.V.

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1478/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT FLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml depotsårlösning
bupivakain/meloxikam
Intralesionell användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

400 mg/12 mg/dos

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till patienten

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

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

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

bupivakain/meloxikam

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du ges detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Zynrelef är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges Zynrelef
3. Hur du ges Zynrelef
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zynrelef ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Zynrelef är och vad det används för

Zynrelef innehåller läkemedlen bupivakain och meloxikam.
- Bupivakain tillhör en grupp läkemedel som kallas lokala bedövningsmedel.
- Meloxikam tillhör en grupp läkemedel som kallas icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID-preparat).

Zynrelef kommer att appliceras av läkaren under operation.

Zynrelef används till vuxna för att minska smärta från små till medelstora kirurgiska sår efter operation.

2. Vad du behöver veta innan du ges Zynrelef

Du ska inte ges Zynrelef
- om du är i **graviditetens sista trimester** (från och med vecka 30). Se avsnittet om graviditet.
- om du är **allergisk** mot **bupivakain** och/eller **meloxikam** eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är **allergisk** mot andra lokalbedövningsmedel i samma klass som bupivakain (såsom **lidokain, mepivakain, prilokain, levobupivakain** och **ropivakain**).
- om du någon gång har **utvecklat något av följande efter att du har tagit acetylsalicylsyra, en substans som finns i många läkemedel som används för att lindra smärta och sänka feber samt för att förhindra blodproppar, eller andra icke-steroida antiinflammatoriska medel**:
  - väsande andning, åtstramning i bröstet, andnöd (astma)
  - nästäppa på grund av svullnad i näsans slemhinna (näspolyper)
  - hudutslag/nässelutslag (urtikaria) eller allvarliga hudreaktioner
  - plötslig hud- eller slemhinnesvullnad, såsom svullnad runt ögon, ansikte, läppar, mun eller svalg med eventuella andningsproblem (angioneurotiskt ödem).
- under en **kranskärlsoperation** (koronar-bypass).

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

- om du har **svår hjärtsvikt**.
- om du har **svåra leverproblem**.
- om du har **svår njursvikt och inte får dialys**.

Om du är osäker på om något av ovanstående gäller dig, tala med läkare innan du ges Zynrelef.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får Zynrelef:
- om du har problem med hjärtat, vid tidigare stroke eller om du tror att löper risk för att drabbas av dessa tillstånd, eftersom läkemedel som meloxikam som finns i Zynrelef kan vara förknippade med en liten ökning av risken för hjärtinfarkt (myokardinfarkt) eller stroke.
- om du någon gång har haft blödning från magsäcken eller mag-tarmkanalen, ett magsår eller inflammation i magsäcken (gastrit) eftersom läkemedel som meloxikam som finns i Zynrelef kan förvärra dessa tillstånd.
- om du utvecklar tecken på hudreaktioner, särskilt under de första veckorna efter operationen. Läkaren kommer att övervaka hudreaktioner noggrant, och Zynrelef får aldrig administreras till dig igen.
- om du har nedsatt njurfunktion eller njursjukdom.
- om du har nedsatt leverfunktion eller leversjukdom.
- om du har höga kaliumhalter i blodet (hyperkalemi).
- om du ska genomgå en operation för att åtgärda en hallux valgus i foten eftersom försämrad sårläkning har observerats hos patienter efter denna operation. Läkaren ska vara uppmärksam för att inte administrera för stor mängd Zynrelef.

Kondrolys (nedbrytning av brosk) har rapporterats hos patienter som fått postoperativ kontinuerlig infusion av lokalbedövningsmedel (en av substanserna i detta läkemedel) i en led. Läkaren ska känna till att Zynrelef inte är avsett att användas för administrering i en led.

Om du är osäker på om något av ovanstående gäller dig, tala med läkare eller apotekspersonal innan du ges Zynrelef.

Barn och ungdomar

Zynrelef rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 års ålder.

Andra läkemedel och Zynrelef

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta beror på att Zynrelef kan påverka hur vissa läkemedel fungerar.

Tala särskilt **om för läkare** eller apotekspersonal du tar/har tagit eller använder något av följande:
- läkemedel som används för att behandla oregelbunden hjärtrytm (arytmi) såsom lidokain och mexiletin.

Läkaren behöver känna till att du tar dessa läkemedel för att kunna räkna ut korrekt dos av Zynrelef för dig.

Tala också **om för läkaren** om du tar någon av följande läkemedel:
- läkemedel för att behandla hjärt- och njursjukdomar (såsom ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockerare eller betablockare).
- diuretika (vätskedrivande tabletter); läkaren kan behöva övervaka din njurfunktion om du tar diuretika.
- litium – används för att behandla humörsvängningar.

Fråga läkaren om du är tveksam om dessa läkemedel.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Graviditet, amning och fertilitet

Tala omedelbart **om för läkare** om du är gravid eller ammar, tror du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. Meloxikam, ett av läkemedlen i Zynrelef, kan göra det svårare att bli gravid. Om du har svårt att bli gravid eller om du genomgår en fertilitetsutredning, beslutar läkaren om du ska få Zynrelef.
Zynrelef får inte användas om du är i de tre sista månaderna av graviditeten, eftersom det kan skada ditt ofödda barn eller orsaka problem vid förlossningen. Det kan orsaka njur- och hjärtproblem hos ditt ofödda barn.. Det kan påverka din och ditt barns blödningsbenägenhet och leda till att förlossningen sker senare eller pågår längre än väntat. Zynrelef ska inte användas under de första 6 månaderna av graviditeten om det inte är absolut nödvändigt och rekommenderas av din läkare. Om du behöver behandling under denna period eller medan du försöker bli gravid ska den lägsta dosen användas. Om Zynrelef används efter 20 veckors graviditet kan Zynrelef orsaka njurproblem hos ditt ofödda barn som kan leda till låga nivåer av fostervatten som omger barnet (oligohydramnios) eller förträngning av ett blodkärl (ductus arteriosus) i barnets hjärta. Om du behöver behandling kan din läkare rekommendera ytterligare övervakning. Zynrelef rekommenderas inte under amning.

Körförmåga och användning av maskiner

Zynrelef kan ha en mycket lätt effekt på din mentala funktion och koordination, och kan tillfälligt försämra din rörelseförmåga och vakenhet. Efter att du har fått Zynrelef ska du inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner förrän dessa effekter har klingat av.

3. Hur du ges Zynrelef

Zynrelef kommer att appliceras av läkaren under operation.
Läkaren kommer att bestämma korrekt dos för dig beroende på vilken typ av operation du genomgår. Läkaren kan besluta att sänka dosen om du är äldre.

Läkaren kommer att se till att du alltid får rätt mängd smärtlindring.

Om du har getts för stor mängd av Zynrelef

Allvarliga biverkningar av för mycket Zynrelef kräver specialbehandling, och läkaren som behandlar dig är utbildad för att hantera dessa situationer.

Sök omedelbart läkare om du upplever dessa tidiga tecken på att du har fått för mycket Zynrelef:
- yrsel eller ostadighetskänsla
- domning av läpparna och runt munnen
- domning av tungan
- hörselproblem
- synproblem

Mer allvarliga biverkningar av för mycket Zynrelef inkluderar talproblem, muskelryckningar, skakningar, darrningar, anfall (kramper) och medvetslöshet. Om någon av dessa uppkommer, **sök omedelbart läkare.**

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Läkemedel är inte längre godkänt för försäljning

Viktiga biverkningar att vara uppmärksam på:

Biverkningar som har rapporterats i kliniska studier hos patienter som fått behandling med Zynrelef var:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):
- yrsel

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):
- onormalt långsamma hjärtslag
- lågt blodtryck
- obehaglig kroppslukt
- infektion i huden (cellulit)
- onormal läkning, inklusive återöppning av såret, i området för hallux valgusoperation
- svullnad, rodnad, värme eller infektion vid operationsområdet
- svullnad av underben eller händer
- smakförändringar

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Zynrelef ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Läkaren eller sjukhuset förvarar normalt Zynrelef och de är ansvariga för läkemedlets kvalitet när det har öppnats om det inte används omedelbart. Läkemedlet ska inspekteras visuellt före användning. Lösningen ska bara användas om den är klar, praktiskt tagit fri från partiklar och om behållaren är oskadad. Läkaren kastar läkemedlet på rätt sätt.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- De aktiva substanserna är bupivakain och meloxikam. Varje ml lösning innehåller 29,25 mg bupivakain och 0,88 mg meloxikam.
- Zynrelef depotlösning finns i följande doser:
  - 60 mg/1,8 mg bupivakain/meloxikam.
  - 200 mg/6 mg bupivakain/meloxikam.
  - 400 mg/12 mg bupivakain/meloxikam.
- Övriga innehållsämnen är DETOSU/trietylenglykol/trietylenglykol-polyglykolid-sampolymer, triacetin, dimetylsulfoxid och maleinsyra.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Zynrelef är en depotsårlösning för intralesionell användning (applicering i operationsområdet). Det är en klar, blekgul till gul lösning.

Varje förpackning med Zynrelef innehåller en separat kartong med 1 x 10 ml eller 1 x 20 ml flaska av glas för engångsbruk och sterila separat förpackade komponenter för beredning och administrering:

- 60 mg bupivakain och 1,8 mg meloxikam: en 10 ml flaska för singeldos, en ventilerad spike för flaskan, en 3 ml Luer-lock-spruta och en Luer-lock-applikator.
- 200 mg bupivakain och 6 mg meloxikam: en 10 ml flaska för singeldos, en ventilerad spike för flaskan, en 12 ml Luer-lock-spruta och en Luer-lock-applikator.
- 400 mg bupivakain och 12 mg meloxikam: en 20 ml flaska för singeldos, en ventilerad spike för flaskan, två 12 ml Luer-lock-sprutor och två Luer-lock-applikatorer.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning
Heron Therapeutics, B.V.
Herengracht 500
1017 CB Amsterdam
Nederländerna

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

BRUKSANVISNING FÖR ZYNRELEF

1. Zynrelef är endast avsett för administrering av singeldos.
2. Zynrelef tillhandahålls i ett vårdset som består av en flaska i glas innehållande en singeldos och följande sterila komponenter: Luer-lock-spruta/sprutor, en ventilerad spike för flaska och Luer-lock-applikator(er).
3. Zynrelef är en viskös lösning som enbart får beredas och administreras med de komponenter som medföljer Zynrelef vårdset.
4. Innehållet i Zynrelefflaska är sterilt. Flaskans utsida är inte steril. Strikt aseptisk teknik måste användas under hela hanteringen av läkemedlet för att hålla det fritt från mikrobiell kontaminering.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Beredning
Följande 3 förpackningar finns för Zynrelef:

Produkt	**Sprutstorlek**	**Antal sprutor**	**Volym att dra upp per spruta[a]**	**Administrerad volym**
60 mg/1,8 mg bupivakain/meloxikam lösning i en 10 ml flaska	3 ml	1	2,3 ml	2,0 ml
200 mg/6 mg bupivakain/meloxikam lösning i en 10 ml flaska	12 ml	1	7 ml	6,7 ml
400 mg/12 mg bupivakain/meloxikam lösning i en 20 ml flaska	12 ml	2	7 ml (14 ml totalt)	13,5 ml

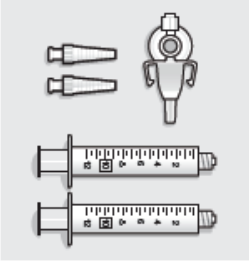
[a] Uppdragen volym inkluderar volymen i Luer-lock-applikatorn.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Anvisningar för beredning och administrering

För beredning av läkemedlet i operationssalen rekommenderas ett team på 2 personer:
en steril (visas i blått) och en icke-steril (visas i grönt)

1. Förbered komponenter



STERIL

Öppna alla komponenter i det sterila området.
Anm: Förbered alla sprutor som medföljer.
Byt **inte** ut någon av komponenterna.

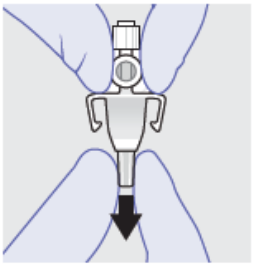
2. Förbered flaska

ICKE-STERIL

A) Snäpp av locket på flaskan och placera det på en stabil, icke-steril yta.
B) Torka septumet med en sprittork.
C) Håll flaskan på plats så att den sterila personen på ett säkert kan föra in den ventilerade spiken för flaskan.

Ta **inte** bort proppen och försök inte hälla ut innehållet i flaskan.

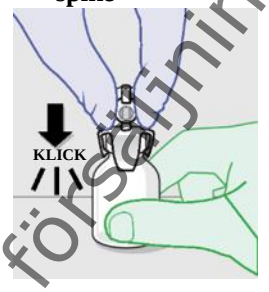
3. Ta bort skyddshylsa



STERIL

A) Ta bort den blå skyddshylsan från den ventilerade spiken för flaskan.
B) Ta bort Luer-locket.

4. Anslut ventilerad spike



STERIL

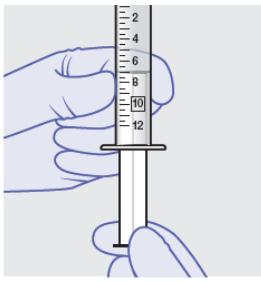
Tryck spiken genom septumet på flaskan tills den ”klickar” på plats. Håll den ventilerade spiken i adapterns hals för att bibehålla steriliteten hos den ventilerade spiken för flaska och den sterila personen.

ICKE-STERIL

Håll flaskan på plats medan den sterila personen fäster spiken.
Anm: Detta bör göras på en fast, platt yta.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

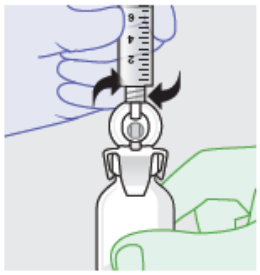
5. Förbered spruta



STERIL

Fyll sprutan med samma mängd luft som den mängd läkemedel du planerar att dra upp. Luft från sprutan kommer att tryckas in i flaskan i steg 7 efter att flaskan har vänts upp och ned och läkemedlet har fyllt flaskans hals.

6. Förbered uppdragning



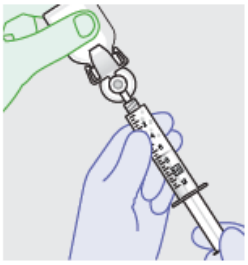
STERIL

Anslut den luftfyllda sprutan till den till ventilerade spiken för flaskan.
Anm: Tryck eller pumpa aldrig kolvstången upp och ned under uppdragningen.

ICKE-STERIL

Håll flaskan på plats tills sprutan är ansluten.

7. Dra upp läkemedel



STERIL

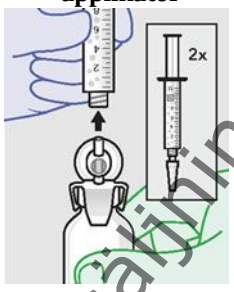
A) Vänd flaskan upp och ned med hjälp av sprutan.
B) Låt läkemedlet fylla flaskans hals.
C) Tryck in luft i flaskan och vänta tills luftbubblan stiger.
D) Dra upp läkemedlet i sprutan. Det är normalt att det är små bubblor i sprutan.

Anm: Läkemedlet är mycket tjockt. Det tar några minuter att dra upp.

ICKE-STERIL

Du kan hjälpa den sterila personen genom att vid behov vända flaskan upp och ner genom att hålla i den icke-sterila flaskan.

8. Anslut Luer-lock-applikator



STERIL

A) Ställ tillbaka flaskan till den icke-sterila ytan.
B) Ta bort sprutan från flaskan och anslut Luer-lock-applikatorn.
C) Placera sprutan på en steril yta.
D) (vid behov) Upprepa steg 5-8 med den andra sprutan.

ICKE-STERIL

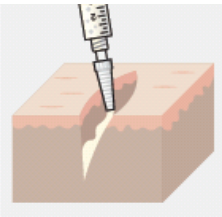
Håll flaskan på plats för anslutning av den andra sprutan, vid behov.

Detta läkemedel får endast beredas omedelbart före användning. Detta läkemedel får inte beredas och förvaras före användning.

Administreringsanvisningar – Läs igenom denna information innan läkemedlet används för första gången. Zynrelef får endast administreras med sprutan och Luer-lock-applikatorn som medföljer vårdsetet.

1. Zynrelef ska appliceras utan nål i operationsområdet efter avslutad spolning och sugning och före suturering. Applicera bara Zynrelef efter avslutad spolning och sugning av varje skikt före förslutning, om flera vävnadsskikt är inblandade.
2. Använd den Luer-lock-applikator som är ansluten till sprutan och applicera Zynrelef på de vävnader i operationsområdet som kan orsaka smärta.
3. Använd tillräcklig mängd för att täcka vävnaderna. Säkerställ i små utrymmen att det inte finns överskott som kan tränga ut från området. Torka bort överflödigt Zynrelef från huden före eller under stängning av såret.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning



4. Applicera bara Zynrelef på vävnadsskikten under hudsnittet och inte direkt på huden.
5. Den mängd Zynrelef som krävs beror på det kirurgiska vävnadsområde som ska behandlas. Den maximala totala dosvolymen är cirka 14 ml. Zynrelef sprids lätt och täcker ett stort område.
6. Zynrelef bryter inte ned suturer. Vid knytning av monofilamentsuturer kan kontakt med Zynrelef leda till att en knut lossnar eller öppnas på grund av Zynrelefs viskositet. Minimera administreringen av Zynrelef nära snittlinjen och torka bort överflödigt Zynrelef från huden före suturering. Tre eller fler knutar som slutar i en flertrådig knut (t.ex. en kirurgisk knut) rekommenderas med monofilamentsuturer, överväg flätat eller taggigt suturmaterial, särskilt för stängning av djupare lager.

Kassering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för bupivakain/meloxikam är CHMP:s slutsatser följande:

Mot bakgrund av tillgängliga uppgifter om användning av bupivakain/meloxicam under amning, baserat på resultaten av studien HTX-011-220 (som visar att bupivakain/meloxicam utsöndras i bröstmjölk i 6–8 dagar), och information om användning under graviditet, baserat på PRAC:s råd för läkemedel som innehåller NSAID (EMA/CMDh/642745/2022), anser PRAC att produktinformationen bör förstärkas i enlighet med detta. CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för bupivakain/meloxikam anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller bupivakain/meloxikam är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning