

Ravimil on müügiluba lõppenud

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml toimeainet prolongeeritult vabastav haavalahus

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml toimeainet prolongeeritult vabastav haavalahus

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml toimeainet prolongeeritult vabastav haavalahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml lahust sisaldab 29,25 mg bupivakaiini ja 0,88 mg meloksikaami.

Zynrelefi toimeainet prolongeeritult vabastav lahus on saadaval järgmistes annustes:

- 60 mg/1,8 mg bupivakaiini/meloksikaami;
- 200 mg/6 mg bupivakaiini/meloksikaami;
- 400 mg/12 mg bupivakaiini/meloksikaami.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav haavalahus.

Selge, kahvatukollane kuni kollane viskoosne vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Zynrelef on näidustatud täiskasvanutele väikese kuni keskmise suurusega operatsioonihaavade põhjastatud operatsioonijärgse somaatilise valu leevendamiseks (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Zynrelefi tuleb manustada kohas, kus on kättesaadavad nii väljaõppinud personal kui ka neuro- või kardiotoksilisuse nähtudega patsientidele erakorralise abi andmiseks nõutav varustus.

Annustamine

Soovitav annus on operatsioonijärgne ala mõõtmest ja valu tekitada võivate kahjustatud kudede katmiseks nõutavast kogusest. Tuleb veenduda, eriti väikeste operatsioonijärgsete piirkondade puhul, et kasutatav ravimi kogus ei oleks ülemäärane, sest see võib haava sulgemise ajal sellest välja imbuda (vt lõik 4.4).

Väljatõmmatavad kogused olenevad *Luer lock* aplikaatori mahust. Järgnevalt on toodud näited väljatõmmatavatest kogustest ja manustatavatest annustest:

- bunioneektoomia: kuni 2,3 ml (60 mg/1,8 mg);
- avatud hernioraafia kubemepiirkonnas: kuni 10,5 ml (300 mg/9 mg).

Zynrelefi pealekantav maksimaalne koguanus ei tohi ületada 400 mg/12 mg (ligikaudu 14 ml).

Kasutamine muude anesteetikumidega

Zynrelefi kasutamisel koos muude paiksete anesteetikumidega tuleb arvestada paiksete anesteetikumide koguekspositsiooniga 72 tunni jooksul. Bupivakaiini maksimaalne manustatud koguanus ei tohi ületada 400 mg ööpäevas.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid (≥ 65 -aastased)

Eakatele patsientidele tuleb ravimit manustada vähendatud annustes, mis vastavad nende eale ja tervises seisundile. Kuna eakate patsientide neerufunktsioon võib olla halvenenud, tuleb annuse valikul sellega arvestada.

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole Zynrelefi annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2). Zynrelefi kasutamine on vastunäidustatud dialüüsravi mittesaavatel raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3) ja ebasoovitav dialüüsravi saavatel raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole Zynrelefi annuse kohandamine vajalik. Patsiente tuleb jälgida maksafunktsiooni halvenemise nähtude osas (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidel on Zynrelefi kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Lapsed

Zynrelefi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

IntraleSIONaalne.

Zynrelef on ette nähtud manustamiseks opereeritud piirkonda.

Zynrelef on ette nähtud manustamiseks ühekordse annusena.

Zynrelefi ettevalmistamiseks ja manustamiseks võib kasutada ainult komplektis olevaid steriilseid vahendeid (õhutusavadega viaalinõel, süstal, *Luer lock* aplikaator). Täielik kasutusjuhend on esitatud pakendi infolehes, tervishoiutöötajatele mõeldud jaotises.

Zynrelef tuleb manustada opereeritud piirkonda pärast viimast loputuskorda ja imamist ning enne haava kinniõblemist. Kui opereeritud piirkonnas on mitu erinevat koekihti, tuleb lahus kanda igale kihile pärast viimast loputuskorda ja imamist, enne kihi sulgemist.

Zynrelefi ei manustata süstides, see tuleb kanda ilma nõela abita nahaalustele koekihtidele. Lahust ei tohi kanda nahale. Manustada tuleb kudede katmiseks piisav kogus lahust. Enne haava sulgemist või sulgemise ajal tuleb liigne Zynrelef nahalt ära pühkida.

Monofilamentõmblustele sõlmede tegemisel võivad Zynrelefi viskoossuse tõttu sõlmed kokkupuutel Zynrelefiga lõdveneda või lahti tulla. Zynrelefi manustamine sisselõikejoone lähedal peab olema minimaalne ja enne õblemist tuleb Zynrelefi jäagid nahalt ära pühkida. Monofilamentõmblustele on soovitatav teha kolm (3) või rohkem sõlme, viimane mitmekordselt (nt kirurgisõlm). Kaaluge punutud või ogadega haavaõmblusniitude kasutamist, eelkõige sügavamate kihtide sulgemisel.

Ravimipreparaadi manustamiseelse ettevalmistamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Patsiendid, kellel on teadaolev ülitundlikkus mis tahes amiid-tüüpi lokaalanesteetikumi või mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA-d) suhtes. Meloksikaami ei tohi anda patsientidele, kellel on pärast atsetüülsalitsüülhappe või teiste MSPVA-de manustamist tekkinud astma nähud, ninapoliüübid, angioneurootiline ödeem või urtikaaria.
- Raseduse kolmas trimester (vt lõik 4.6).
- Aortokoronaarne šunteerimine (AKŠ) (vt lõik 4.4).
- Raske südamepuudulikkus (vt lõik 4.4).
- Raske maksafunktsiooni kahjustus (vt lõik 4.4).
- Raske neerupuudulikkus dialüüsravi mittesaavatel patsientidel (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Efektiivsus ja ohutus kasutamisel suurte, sh kõhupiirkonna, vaskulaarsete ja rindkerepiirkonna operatsioonide korral ei ole tõestatud (vt lõik 5.1). Selle ravimi kasutamine suurte operatsioonide korral ei ole soovitatav.

Lokaalanesteetikumi süsteemne toksilisus

Kuna bupivakaiini manustamisega kaasneb raskete eluohtlike kõrvaltoimete võimalik tekkerisk, tuleb bupivakaiini sisaldavaid ravimeid manustada kohas, kus on kättesaadavad nii väljaõppinud personal kui ka neuro- või kardiotoksilisuse nähtudega patsientidele erakorralise abi andmiseks nõutav varustus.

Kui bupivakaiini kasutatakse lokaalanesteesia protseduurides, mille tagajärjel suureneb oluliselt toimeaine kontsentratsioon veres, võib ravim põhjustada ägedat toksilist toimet kesknärvisüsteemile ja kardiovaskulaarsüsteemile. Seda esineb eriti tahtmatu süstimise korral veresoonte või suure verevarustusega piirkondadesse. Bupivakaiini suurte süsteemsete kontsentratsioonidega seoses on teatatud ventrikulaarsest arütmias, ventrikulaarsest fibrillatsioonist, kardiovaskulaarsest kollapsist ja surmajuhudest. Vastutav arst peab võtma vajalikud meetmed lokaalanesteetikumi süsteemse toksilisuse vältimiseks (vt lõik 4.2).

Patsiendid, kelle puhul tuleb ohtlike kõrvaltoimete tekkeriski vähendamiseks olla eriti tähelepanelik, on muu hulgas järgmised:

- eakad ja kehvasti tervises seisundis patsiendid, kellele tuleb ravimit manustada vähendatud annustes, mis vastavad nende eale ja tervises seisundile;
- osalise või täieliku atrioventrikulaarse blokaadiga patsiendid, kuna lokaalanesteetikumid võivad vähendada südamelihase juhtivust;
- kauglearenenud maksahaiguse või raske neerufunktsiooni häirega patsiendid.

Lokaalanesteetikumide toksilised toimed on aditiivsed ja neid tuleb manustada ettevaatusega, sh jälgida patsiente lokaalanesteetikumi süsteemse toksilisusega seotud neuroloogiliste ja kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete osas.

Kardiovaskulaarsüsteem

Kliinilistest ja epidemioloogilistest uuringutest saadud andmed näitavad, et mõnede MSPVA-de kasutamisega (eriti suurte annuste ja pikaajalise ravi korral) võib kaasneda arteriaalse tromboosiga seotud haiguste (nt müokardi infarkt või insult) tekkeriski vähenemine. Selle riski välistamiseks Zynrelefi kasutamise korral ei ole piisavalt andmeid. Hiljuti läbipõetud südameinfarktiga patsientidel tuleb Zynrelefi kasutamist vältida, v.a arvatud juhul, kui oodatav kasu ületab kardiovaskulaarse tromboosiga seotud haiguste kordumise riski.

Ravile allumatu või ravimata hüpertensiooni, südame paispuudulikkuse, teadaoleva südame isheemiatõve, perifeersete arterite haiguse ja/või tserebrovaskulaarse haigusega patsiente võib Zynrelefiga ravida ainult pärast hoolikat kaalumist.

Seedetrakt

Kõigi MSPVA-de kasutamise korral on teatatud mis tahes hetkel ravi ajal tekkinud seedetrakti veritsustest, haavanditest või perforatsioonist (mis võib olla letaalse lõppega), olenemata hoiatavate sümptomite või varasemate seedetrakti raskete häirete esinemisest/puudumisest. Kuna Zynrelefi toimeaine meloksikaam on MSPVA, peavad tervishoiutöötajad valvsalt jälgima patsiente seedetrakti haavandite ja veritsuse nähtude ja sümptomite osas. Seedetrakti raske kõrvaltoime kahtluse korral tuleb kohe hinnata seisundit ja alustada ravi.

Seedetrakti veritsuste, haavandite ja perforatsiooni risk suureneb haavandite anamneesiga ja eakatel patsientidel paralleelselt MSPVA-de annuse suurendamisega. Nende patsientide puhul ja patsientidel, kes vajavad samaaegselt väikeses annuses atsetüülsalitsüülhapet või muid toimeaineid, mis võivad suure tõenäosusega suurendada seedetrakti kõrvaltoimete tekkeriski, tuleb kaaluda kombinatsioonravi kaitsvate ravimpreparaatidega (nt misoprostool või prootonpumba inhibiitorid) (vt allpool ja lõik 4.5).

Patsiente, kellel on anamneesis seedetrakti toksilisus (eelkõige eakad), tuleb nõustada teatama mis tahes ebataavalistest kõhuga seotud sümptomitest, eriti seedetrakti veritsusest.

Ettevaatlik tuleb olla patsientidega, kes saavad samaaegselt ravimeid, mis võivad suurendada haavandite või veritsuse tekkeriski, nt hepariin, antikoagulandid (nagu varfariin) või muud MSPVA-d, sh põletikuvastastes annustes manustatav atsetüülsalitsüülhape (≥ 1 g korraga või ööpäevane koguanus ≥ 3 g) (vt lõik 4.5).

Masked nahareaktsioonid

Seoses meloksikaami kasutamisega on teatatud eluohtlikest nahareaktsioonidest (Stevensi-Johnsoni sündroom [SJS] ja toksiline epidermise nekrolüüs [TEN]). Patsiente tuleb teavitada nahareaktsioonide nähtudest või sümptomitest ja nende suhtes hoolikalt jälgida. SJS-i või TEN-i tekkerisk on suurim esimeste ravinädalate jooksul. Kui patsiendil on tekkinud meloksikaami kasutamise tagajärjel SJS või TEN, ei tohi talle mitte kunagi Zynrelefi manustada.

Maksa- ja neerufunktsiooni jälgimine

Meloksikaami kasutamisega seoses on teatatud nii seerumi transaminaaside aktiivsuse, bilirubiini kontsentratsiooni või muude maksafunktsiooni parameetrite episoodilisest suurenemisest kui ka seerumi kreatiniini ja vere ureaalämmastiku sisalduse suurenemisest, ning samuti muudest häiretest laboratoorsetes näitajates. Valdaval osal neist juhtudest olid kõrvalekalded mööduvad ja kerged. Patsiente tuleb jälgida maksa- või neerufunktsiooni halvenemise nähtude osas.

Neerutoksilisus ja neerukahjustus

Patsientidel, kelle neeruprostaglandiinidel on kompensatoorne roll renaalse perfusiooni säilitamisel, on täheldatud neerutoksilisust. Nendel patsientidel võib MSPVA-de manustamine põhjustada annusest sõltuvat prostaglandiinide moodustumise vähenemist ning selle kaudu vähendada neerude verevarustust, põhjustades kliiniliselt avalduva neerufunktsiooni dekompensatsiooni. Selline risk ohustab kõige rohkem neerufunktsiooni kahjustuse, nefrootilise sündroomi, luupus-nefropaatia, dehüdratsiooni, hüповoleemia, südamepuudulikkuse või raske maksafunktsiooni häirega patsiente, diureetikume, angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoreid või angiotensiin-II antagonistide kasutavaid patsiente ning eakaid.

Neerufunktsiooni tuleb Zynrelefi manustamise järel jälgida neeru- või maksakahjustuse, südamepuudulikkuse, dehüdratsiooni või hüповoleemiaga patsientidel.

Olemasoleva neeruhaigusega patsientidel võib meloksikaami neerudele avalduv toime kiirendada neerufunktsiooni häirete progresseerumist.

Meloksikaami kasutamise kohta kaugelearenenud neeruhaigusega patsientidel kontrollitud kliinilistest uuringutest pärinevad andmed puuduvad. Kuna meloksikaami mõned metaboliidid erituvad neerude kaudu, ei ole dialüüsravi saavatel raske neerukahjustusega patsientidel Zynrelefi kasutamine soovitatav, v.a juhul, kui oodatav kasu ületab neerufunktsiooni halvenemise riski. Dialüüsravi mitta-saavatel raske neerukahjustusega patsientidel on Zynrelefi kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Maksakahjustus

Kuna bupivakaiin metaboliseerub maksas, tuleb olla ettevaatlik suurte annuste kasutamisel maksahaigusega patsientidel. Kuna raske maksahaigusega patsiendid ei suuda lokaalanesteetikume normaalselt metaboliseerida, on neil suurem toksiliste plasmakontsentratsioonide tekkerisk. Raske maksakahjustusega patsientidel on Zynrelefi kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Hüperkaleemia

Patsientidel, kes põevad suhkurtõbe või saavad samaaegselt kaaliumi kontsentratsiooni teadaolevalt suurendavat ravi, on meloksikaami kasutamise korral teatatud seerumi kaaliumisisalduse suurenemisest, sh hüperkaleemiast. Hüperkaleemiaga patsientidel võib Zynrelefi kasutada ainult siis, kui kasu ületab riskid.

Kondrolüüs

Operatsioonijärgselt liigesesisest lokaalanesteetikumide püsinfusiooni saavatel patsientidel on turuletulekujärgselt teatatud kondrolüüsi juhtudest. Teatatud kondrolüüsi juhtudel on valdavalt olnud tegemist õlaliigesega. Kuna mõjutavaid tegureid on palju ning teaduslikus kirjanduses toimetemehhanismi käsitlevad artiklid on vastuolulised, ei ole põhjuslikku seost kindlaks tehtud. Zynrelefi liigesesisest püsinfusiooni tuleb vältida.

Haavaparanemise häired

Bunionektomia järgselt on patsientidel teatatud haavaparanemise häiretest (vt lõik 4.8). Väikeste opereeritud piirkondade puhul tuleb vältida liigse koguse manustamist (vt lõik 4.2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Bupivakaiin

Bupivakaiini tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kes saavad muid lokaalanesteetikume või toimeaineid, mis on struktuurilt sarnased amiid-tüüpi anesteetikumidega (nt teatud antiarütmikumid nagu lidokaiin ja meksiletiin), kuna süsteemsed toksilised toimed on aditiivsed (vt lõik 4.4).

Meloksikaam

AKE inhibiitorid, angiotensiin-II antagonistid

MSPVA-d võivad vähendada AKE inhibiitorite, angiotensiin-II antagonistide või beetablokaatorite (sh propranolool) antihüpertensiivset toimet.

Patsientidel, kes on eakad või vedelikuvaegusega (sh diureetikumidega ravitavad) või kellel on neerukahjustus, võib MSPVA-de manustamine koos AKE inhibiitorite või angiotensiin-II antagonistidega põhjustada neerufunktsiooni halvenemist, sh võimalikku ägedat neerupuudulikkust, mis on üldjuhul pöörduv.

AKE inhibiitorite, angiotensiin-II antagonistide või beetablokaatoritega ravi saavaid patsiente tuleb pärast ravi Zynrelefiga jälgida veendumaks, et saavutatakse soovitatav vererõhk. Eakaid, vedelikuvaegusega või kahjustatud neerufunktsiooniga patsiente tuleb jälgida neerufunktsiooni halvenemise nähtude osas (vt lõik 4.4).

Diureetikumid

Diureetikumidega ravi saavaid patsiente tuleb Zynrelefiga ravi järgselt lisaks diureetikumide efektiivsuse, sh antihüpertensiivse toime tagamisele jälgida ka neerufunktsiooni halvenemise nähtude osas.

Liitium

On teatatud, et MSPVA-d suurendavad (liitiumi neerudekaudse eritumise vähendamise kaudu) vere liitiumisisaldust, mis võib saavutada toksilise kontsentratsiooni. Liitiumi ja MSPVA-de kooskasutamine ei ole soovitatav. Kui Zynrelefi ja liitiumi kooskasutamine osutub vajalikuks, tuleb patsiente Zynrelefiga ravi järgselt jälgida liitiumitoksilisuse nähtude osas.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Zynrelefi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Bupivakaiin

Bupivakaiini kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud järglaste ellujäämise vähenemist ja embrüotoksilisi toimeid (vt lõik 5.3).

Meloksikaam

Prostaglandiini sünteesi inhibeerimine võib avaldada kahjulikku toimet rasedusele ja/või embrüofetaalsele arengule. Epidemioloogiliste uuringute andmeil suureneb raseduse varajases staadiumis prostaglandiini sünteesi inhibiitorite kasutamise korral nurisünnituste, südame väärarendite ja gastroskiisi risk. Kardiovaskulaarsete väärarendite absoluutne tekkerisk suurenes vähem kui ühelt protsendilt kuni ligikaudu 1,5%-le. Arvatakse, et risk suureneb paralleelselt annuse suuruse ja ravi kestusega. Loomadel on prostaglandiini sünteesi inhibiitori manustamise järgselt saugenud implantatsioonieelne ja -järgne tiinuse katkemine ning embrüofetaalne suremus. Lisaks on loomadel, kellele on organogeneesi perioodil manustatud prostaglandiini sünteesi inhibiitorit, täheldatud erinevate väärarendite, sh kardiovaskulaarsete väärarendite esinemissageduse suurenemist.

Alates raseduse 20. nädalast võib Zynrelefis sisalduv meloksikaam põhjustada loote neerufunktsiooni häirest tingitud oligohüdrarnioosi. See võib tekkida varsti pärast ravi manustamist ja on üldjuhul pöörduv. Lisaks on teatatud arterioosjuha ahenemisest pärast teisel trimestril ravi saamist meloksikaamiga, mis enamikul juhtudel lahenes pärast ravi lõpetamist. Seetõttu võib raseduse esimesel ja teisel trimestril manustada Zynrelefi üksnes juhul, kui see on hädavajalik. Kui Zynrelefi kasutatakse raseduse kavatseval naisel või raseduse esimese ja teise trimestri ajal, peab annus olema võimalikult väike. Kaaluda tuleb mõne päeva kestvat sünnieelset jälgimist oligohüdrarnioosi ja arterioosjuha ahenemise suhtes pärast Zynrelefi manustamist, mis toimus alates raseduse 20. nädalast.

Raseduse kolmandal trimestril võivad kõik prostaglandiini sünteesi inhibiitorid lootel esile kutsuda:

- kardiopulmonaalse toksilisuse (koos arterioosjuha võimaliku enneaegse ahenemise/sulgumise ja pulmonaalse hüpertensiooniga);
- neerufunktsiooni häire (vt eespool).

Emal ja vastsündinul raseduse lõpus:

- veritsusaja võimaliku pikenemise ning agregatsioonivastase toime, mis võib esineda isegi väga väikeste annuste korral;
- emakakontraktsioonide pärssimise, mille tulemuseks on hilinev või pikenenud sünnitegevus.

Meloksikaami komponendi tõttu on Zynrelef seetõttu raseduse kolmanda trimestri ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Imetamine

Bupivakaiin ja meloksikaam erituvad väikeses koguses rinnapiima. Kliinilise uuringu põhjal oleks imiku bupivakaiini ja meloksikaami keskmine koguannus ligikaudu vastavalt 0,3% ja 1,0% kehakaalu suhtes korregeeritud annusest emale.

Kuna aga Zynrelefiga kokkupuute mõju rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele ei ole teada, tuleb otsustada rinnaga toimise alustamise või katkestamise osas arvestades imetamise kasu lapsele ja Zynrelefi kasu naisele.

Fertiilsus

Zynrelefi toime hindamiseks meeste ja naiste fertiilsusele ei ole uuringuid tehtud.

Meloksikaami kasutamine võib kahjustada rasestuda kavatsevate naiste fertiilsust. Naistel, kellel on raskusi rasestumisega või kellele tehakse viljatusuuringuid, võib Zynrelefi kasutada ainult siis, kui kasu ületab riskid.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bupivakaiin mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Zynrelef võib avaldada väga kergelt toimet vaimsele funktsioonile ja koordinatsioonile isegi kesknärvisüsteemi ilmse toksilisuse puudumise korral ning ajutiselt piirata liikumisvõimet ja nõrgendada tähelepanu.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasem kõrvaltoime oli peapööritus (15,1%).

Kõrvaltoimete koondtabel

Alltoodud kõrvaltoimed põhinevad kliiniliste uuringute andmetel ja on esitatud organsüsteemide klassi ja esinemissageduse alusel tabelis 1. Igas esinemissageduse kategoorias on kõrvaltoimed toodud raskusastme vähenemise järjekorras. Kõrvaltoimete esinemissagedus on esitatud järgmiste kategooriate kaupa: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$).

Tabel 1. Zynrelefi kasutamisel teatatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage
Närvisüsteemi häired	peapööritus	Düsgeusia
Südame häired		Bradükardia
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		ebanormaalne nahalõhn
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		tselluliit paranemise aeglustumine* reaktsioon manustamiskohas turse manustamiskohas erüteem manustamiskohas perifeerne turse

* Bunionektomia (sellist tüüpi operatsioon, kus ravimit tuleb manustada väikesesse opereeritud piirkonda) järgselt on patsientidel täheldatud haavaparanemise aeglustumist, sh haava lahtitulekut.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Bupivakaiin

Bupivakaiini juhuslik intravaskulaarne süste võib põhjustada koheseid (mõnest sekundist kuni mõne minutini) süsteemseid toksilisi reaktsioone. Üleannustamise korral ilmneb süsteemne toksilisus hiljem (15...60 minutit pärast süstet), kuna lokaalanesteetikumi kontsentratsioon veres suureneb aeglasemalt.

Äge süsteemne toksilisus

Süsteemsed toksilised reaktsioonid hõlmavad eeskätt kesknärvisüsteemi ja kardiovaskulaarsüsteemi.

Kesknärvisüsteemi toksilisus

Kesknärvisüsteemi toksilisus on järk-järgult süvenev, ägenevate sümptomite ja nähtudega reaktsioon. Esmasümptomid on üldjuhul suuümbruse paresteesia, keele tuimus, peapööritus, hüperakuusia, tinnitus ja nägemishäired. Düsartria, lihasetõmbused või treemor on raskemad nähud, mis eelnevad generaliseerunud krambihoogudele. Neid nähte ei tohi ekslikult neurootiliseks käitumiseks pidada. Seejärel võivad tekkida teadvusekadu ja *grand mal*-tüüpi krambihood, mis võivad kesta mõnest sekundist kuni mõne minutini. Lihaste suurenenud aktiivsuse tõttu järgnevad krambihoogudele kiiresti hüpoksia ja hüperkarbia koos hingamishäiretega ja potentsiaalse võimetusega hoida hingamisteed avatuna. Rasketel juhtudel võib tekkida apnoe. Atsidoos, hüperkaleemia ja hüpoksia süvendavad ja pikendavad lokaalanesteetikumide toksilist toimet.

Taastumine toimub pärast seda, kui lokaalanesteetikum on kesknärvisüsteemist väljunud ning seejärel metaboliseerunud ja eritunud. Taastumine võib olla kiire, v.a bupivakaiini suurte annuste süstimise korral.

Kardiovaskulaarsüsteemi toksilisus

Kardiovaskulaarsüsteemi toksilisus võib tekkida rasketel juhtudel ja sellele eelnevad üldjuhul kesknärvisüsteemi toksilisuse nähud. Tugeva sedatsiooni korral või üldanesteetikumide kasutamise korral ei pruugi kesknärvisüsteemi eelnähud avalduda. Lokaalanesteetikumide suurte süsteemsete kontsentratsioonide tagajärjel võib tekkida hüpotensioon, bradükardia, arütmia ja koguni südameseiskus; südameseiskust ilma kesknärvisüsteemi eelnähtudeta on esinenud harva.

Ägeda toksilisuse ravi

Kui ilmnevad ägeda süsteemse toksilisuse nähud, tuleb Zynrelefi manustamine otsekohe peatada.

Toksilisuse esimeste nähtude ilmnemisel tuleb manustada hapnikku.

Krambihoogude korral on nii hingamisaparaadiga ventileeritavate kui ka apnoega patsientidel ravi esimene etapp patsiendi hingamisteede avatuse viivitamatult tagamine ning toetav või juhitud ventileerimine hapnikuga, kasutades manustamissüsteemi, millega saab maski abil viivitamatult tagada positiivse ventilatsioonirõhu. Kohe pärast nende ventileerimisvahendite kasutuselevõttu tuleb hinnata vereringe adekvaatsust, aga samas ei tohi unustada, et intravenoosselt manustatavad antikonyulsandid võivad mõnikord vereringet pärssida. Kui krambihood jätkuvad vaatamata piisavale respiratoorsele toetusele ja kui vereringe seisund seda võimaldab, võib intravenoosselt manustada ülilühikese toimeajaga barbituraate (nt tiopentaal või tiamülaal) või bensodiasepiine (nt diasepaam). Arst peab olema teadlik sellistest antikonyulsantidest enne anesteetikumide kasutamist. Tsirkulatoorse depressiooni toetavaks raviks võib olla vajalik intravenoosne vedelike manustamine ja, kui on asjakohane, kliinilisest olukorrast lähtuva vasopressori kasutamine (nt efedriin, mis tugevdab müokardi kontraktsioonijõudu).

Kui krambihoogusid ja kardiovaskulaarset depressiooni ei ravita viivitamatult, võivad need lõppeda hüpoksia, atsidoosi, bradükardia, rütmihäirete ja südameseiskusega. Südameseiskuse korral tuleb rakendada standardseid kardiopulmonaalseid elustamismeetmeid.

Kui vaatamata esmaabile hapnikumaskiga tekib raskusi hingamisteede lahtihoidmisel või kui näidustatud on hingamisaparaadi (toetav või juhitud) pikaajaline kasutamine, võib näidustatud olla endotrahheaalne intubatsioon, kasutades ravimpreparaate ja arstile teadaolevaid tehnikaid.

Meloksikaam

Meloksikaami üleannustamise kogemused on piiratud.

MSPVA-de ägeda üleannustamise sümptomid piirduvad üldjuhul letargia, uimasuse, iivelduse, oksendamise ja valuga ülakõhus; need sümptomid on toetava raviga enamasti pöörduvad. Võib tekkida verejooks seedetraktis. Üleannustamise järgselt võivad tekkida anafülaktoidseid reaktsioone.

Zynrelefi üleannustamise järgselt tuleb kasutada sümptomaatilist ja toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: anesteetikumid, lokaalanesteetikumid (amiidid); ATC-kood: ei ole veel omistatud

Toimemehhanism

Zynrelef on toimeainet prolungeeritult vabastav fikseeritud annusega kombinatsioon bupivakaiinist ja meloksikaamist. Ligikaudu 72 tunni jooksul pärast manustamist opereeritud alale vabastab Zynrelef bupivakaiini ja meloksikaami, mis seejärel imenduvad ümbritsevasse kudedesse. Arvatakse, et meloksikaam hoiab koepõletiku kontrolli all, normaliseerides pH-d ja võimendades bupivakaiini toimet, mis suurendab analgeesiat.

Bupivakaiin on amiid-tüüpi lokaalanesteetikum, millel on nii anesteetiline kui ka analgeetiline toime. Suurtes annustes tagab ravim kirurgilise anesteesia, väiksemates annustes aga sensoorse blokaadi (analgeesia) koos vähem väljendunud motoorse blokaadiga.

Meloksikaam on oksikaamide rühma kuuluv mittesteroidne põletikuvastane aine (MSPVA), millel on põletikuvastane, valuvaigistav ja palavikku langetav toime. Selle täpne toimemehhanism on jätkuvalt teadmata. Meloksikaam inhibeerib prostaglandiinide (teadaolevad põletikumediaatorid) biosünteesi.

Farmakodünaamilised toimed

Bupivakaiin

Bupivakaiin põhjustab piki närvikiudusid liikuvate impulsside pöörduvat blokaadi, takistades naatriumioonide sisenemist rakku läbi närvikiudude rakumembraanide. Närvimembraani naatriumkanaleid peetakse lokaalanesteetikumi molekulide retseptoriteks.

Lokaalanesteetikumidel võib olla samalaadne toime teistele erutuvatele membraanidele, nt ajus või müokardis. Kui süsteemsesse vereringesse satub liiga suur annus toimeainet, võivad tekkida kesknärvisüsteemi ja kardiovaskulaarsest süsteemist lähtuvad toksilisuse sümptomid ja nähud.

Kesknärvisüsteemi toksilisus (vt lõik 4.9) saabub üldjuhul enne kardiovaskulaarsete nähtude teket, kuna kesknärvisüsteemi toksilisus tekib väiksemate plasmakontsentratsioonide juures. Lokaalanesteetikumide otsene toime südamele avaldub muu hulgas aeglase juhtivuse, negatiivse inotropismi ja lõpuks südame seiskumisena.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

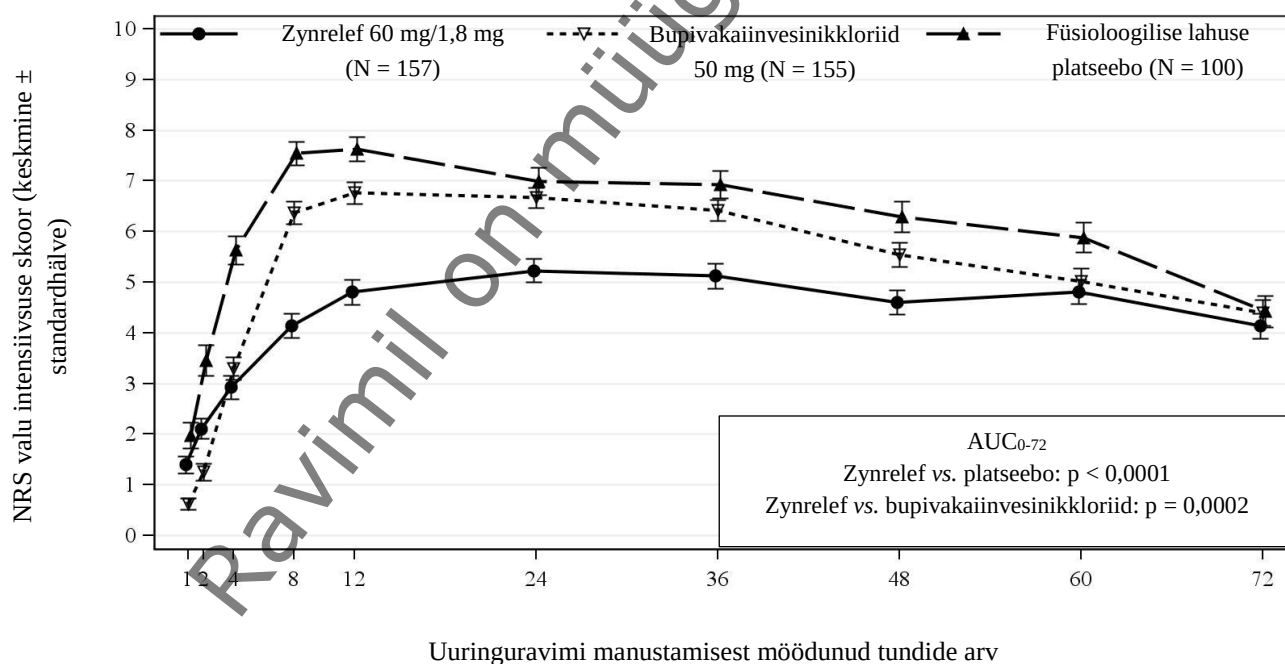
Zynrelefi efektiivsust hinnati kahes mitmekeskeselises topeltpimedas paralleelrühmadega, aktiivse kontrollrühma ja platseebokontrolliga kliinilises uuringus.

Uuring 301 (bunioneektoomia)

Kokku 412 patsienti, kellel seisis ees unilateraalne bunioneektoomia koos osteotoomia ja fikseerimisega (tuimestuseks lidokaaniga Mayo blokaad), randomiseeriti vastavalt ühte järgmisest kolmest ravirühmast suhtes 3 : 3 : 2: Zynrelef 60 mg/1,8 mg, bupivakaiinvesinikkloriid 50 mg või füsioloogilise lahuse platseebo. Patsientide keskmine vanus oli 47 aastat (vahemikus 18...77 aastat) ja patsiendid olid valdavalt enamikus naised (86%). Zynrelefi manustati protseduuri lõpus, pärast viimast loputuskorda ja imamist, kuid enne haava kinniõmblemist, otse opereeritud piirkonda. Bupivakaiinvesinikkloriidi ja füsioloogilise lahuse platseebot manustati vastavalt süstides ja instilleerides. Patsiendid hindasid valu intensiivsust numbrilisel hindamisskaalal (numeric rating scale, NRS) nullist kümneni kuni 72 tundi pärast annuse manustamist. Operatsioonijärgselt ei olnud plaanitud ühtegi valuvaigistavat raviskeemi, kuid patsientidel lubati vastavalt vajadusele kasutada hooravimeid (10 mg oksükodooni suukaudselt iga 4 tunni järel, 10 mg i.v. morfiini iga 2 tunni järel ja/või 1000 mg paratsetamooli suukaudselt iga 6 tunni järel).

Esmase tulemusnäitaja ja kõigi nelja teise tulemusnäitaja tulemused olid positiivsed. Zynrelef vähendas nii füsioloogilise lahuse platseeboga (esmane tulemusnäitaja) kui ka bupivakaiinvesinikkloriidiga võrreldes oluliselt NRS-A valu intensiivsuse skoori keskmise AUC näitajaid; ravimi toime kestis kuni 72 tunni möödumiseni operatsiooni lõpust (joonis 1). Lisaks vähendas Zynrelef oluliselt opioidide kasutamist ja suurendas oluliselt uuritavate arvu, kes ei vajanud operatsioonijärgselt hooravi opioididega (ei kasutanud üldse opioidide) (tabel 2).

Joonis 1. Valu keskmine intensiivsus 72 tunni jooksul uuringus 301 (bunioneektoomia)



Tabel 2. Opioidide kasutamine 72 tunni jooksul uuringus 301 (bunioneektomia)

		Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 157)	Bupivakaiin- vesinikkloriid 50 mg (N = 155)	Füsioloogilise lahuse platseebo (N = 100)
Opioidide kasutamine kokku^a 0...72 tunni jooksul	Mediaan	13	18	25
	p-väärtus vs. füsioloogilise lahuse platseebo	< 0,0001		
	p-väärtus vs. bupivakaiin- vesinikkloriid	0,0022		
Üldse ilma opioidideta 0...72 tunni jooksul	n (%)	45 (29%)	17 (11%)	2 (2%)
	p-väärtus vs. füsioloogilise lahuse platseebo	< 0,0001		
	p-väärtus vs. bupivakaiin- vesinikkloriid	0,0001		

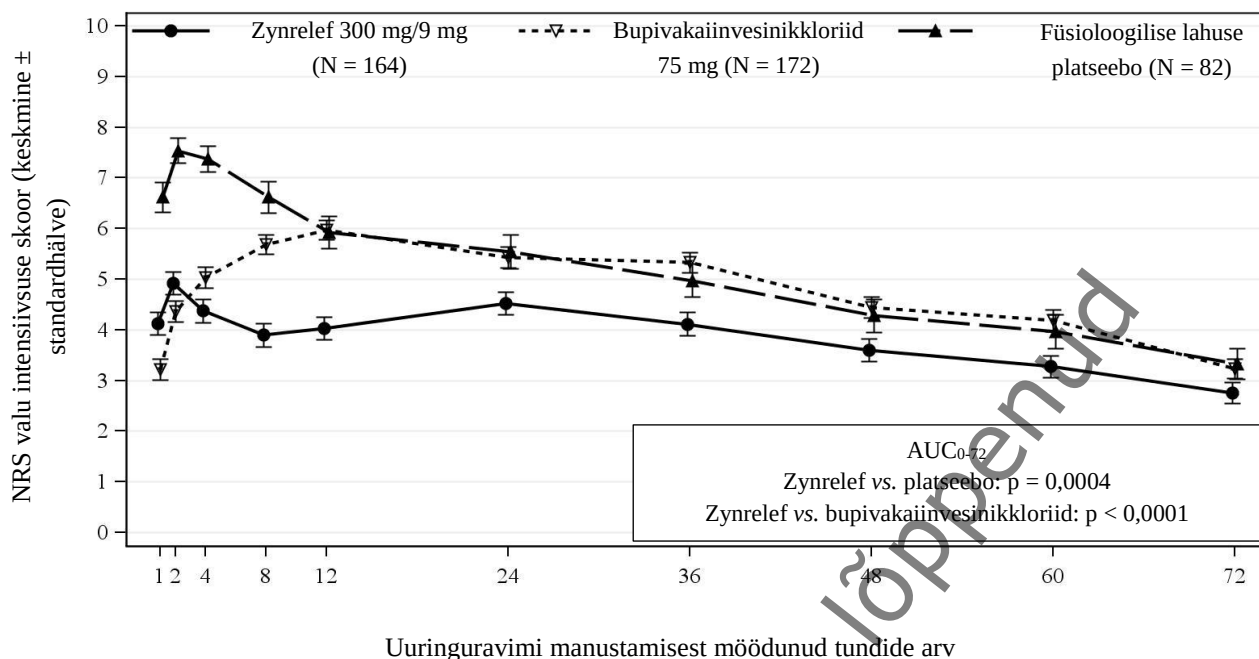
^a Intravenoosse morfiini ekvivalent milligrammides.

Uuring 302 (kubemepiirkonna hernioraafia)

Kokku 418 patsienti, kellel seisis ees kubemepiirkonna kunstvõrguga hernioraafia (tuimestuseks üldanesteesia), randomiseeriti vastavalt ühte järgmisest kolmest ravirühmast suhtes 2 : 2 : 1: Zynrelef 300 mg/9 mg, bupivakaiinvesinikkloriid 75 mg või füsioloogilise lahuse platseebo. Patsientide keskmine vanus oli 49 aastat (vahemikus 18...83 aastat) ja patsiendid olid valdavas enamikus mehed (94%). Zynrelef manustati protseduuri lõpus, pärast iga nahaaluskoekihi viimast loputuskorda ja imamist, kuid enne haava kinniõmblemist, otse opereeritud piirkonda. Bupivakaiinvesinikkloriidi ja füsioloogilise lahuse platseebot manustati vastavalt süstides ja instilleerides. Patsiendid hindasid valu intensiivsust NRS-iga nullist kümneni kuni 72 tundi pärast annuse manustamist. Operatsioonijärgselt ei olnud plaanitud ühtegi valuvaigistavat raviskeemi, kuid patsientidel lubati vastavalt vajadusele kasutada hooravimeid (10 mg oksükodooni suukaudselt iga 4 tunni järel, 10 mg i.v. morfiini iga 2 tunni järel ja/või 1000 mg paratsetamooli suukaudselt iga 6 tunni järel).

Esmase tulemusnäitaja ja kõigi nelja teisese tulemusnäitaja tulemused olid positiivsed. Zynrelef vähendas nii füsioloogilise lahuse platseeboga (esmane tulemusnäitaja) kui ka bupivakaiinvesinikkloriidiga võrreldes oluliselt NRS-A valu intensiivsuse skoori keskmise AUC näitajaid; ravimi toime kestis kuni 72 tunni möödumiseni operatsiooni lõpust (joonis 2). Lisaks vähendas Zynrelef oluliselt opioidide kasutamist ja suurendas oluliselt uuritavate arvu, kes ei kasutanud üldse opioide (tabel 3).

Joonis 2. Valu keskmine intensiivsus (NRS) 72 tunni jooksul uuringus 302 (hernioraafia)



Tabel 3. Opioidide kasutamine 72 tunni jooksul uuringus 302 (hernioraafia)

		Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 164)	Bupivakaiin- vesinikkloriid 75 mg (N = 172)	Füsioloogilise lahuse platseebo (N = 82)
Opioidide kasutamine kokku^a 0...72 tunni jooksul	Mediaan	0	7	11
	p-väärtus vs. füsioloogilise lahuse platseebo	0,0001		
	p-väärtus vs. bupivakaiin- vesinikkloriid	0,0240		
Üldse ilma opioidideta 0...72 tunni jooksul	n (%)	84 (51%)	69 (40%)	18 (22%)
	p-väärtus vs. füsioloogilise lahuse platseebo	< 0,0001		
	p-väärtus vs. bupivakaiin- vesinikkloriid	0,0486		

^a Intravenoosse morfiini ekvivalent milligrammides.

Kirurgilised operatsioonid, mida ei ole hinnatud Zynrelefi kasutamise osas

Efektiivsus ja ohutus suurte, sh kõhupiirkonna, vaskulaarsete ja rindkerepiirkonna operatsioonide korral ei ole tõestatud (vt lõik 4.4).

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada Zynrelefiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta ägeda operatsioonijärgse valu ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Zynrelefi paikne manustamine opereeritud piirkonda põhjustab toimeainete süsteemsete plasmakontsentratsioonide suurenemist tuvastatavate väärtusteni; bupivakaiini kontsentratsioon on tuvastatav 72 tunni jooksul ja meloksikaami kontsentratsioon 120 tunni jooksul. Bupivakaiini plasmakontsentratsioon pärast Zynrelefi manustamist on vastavuses ravimi efektiivsusega.

Imendumine

Zynrelef on bupivakaiini ja meloksikaami prolungeeritud vabastav ravimvorm, milles kasutatakse polümeeripõhist ravimiedastussüsteemi. Pärast Zynrelefi ühekordset manustamist vabaneb ligikaudu kolme päeva jooksul polümeerist samaaegselt nii bupivakaiini kui ka meloksikaami.

Zynrelefis sisalduva bupivakaiini ja meloksikaami farmakokineetika parameetreid hinnati järgmiste erinevate kirurgiliste protseduuride käigus.

Zynrelefi väljatoodud annuste farmakokineetika näitajate kirjeldav statistika iga uuringu kohta on esitatud tabelis 4.

Tabel 4. Kokkuvõte bupivakaiini ja meloksikaami farmakokineetika näitajatest pärast Zynrelefi ühekordse annuse manustamist

Toimeaine	Näitaja	Bunioneektoomia: Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 17)	Hernioraafia: Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 16)
Bupivakaiin	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)	1650 (1130)	14 900 (8470)
	AUC _(inf) (h × ng/ml)	1680 (1190)	15 300 (8780)
Meloksikaam	C _{max} (ng/ml)	25,6 (13,8)	225 (96,3)
	t _{max} (h)	18,02 (8,13...60)	53,72 (24,2...96,02)
	AUC _(0-t) (h × ng/ml)	1600 (915)	18 600 (7860)
	AUC _(inf) (h × ng/ml)	1660 (1050)	15 500 (EA ^a)

AUC = kõveraallane pindala; EA = ei arvatud.

Märkus. Aritmeetiline keskmine (standardhälve), v.a t_{max}, kus kasutatakse mediaani (vahemik). Zynrelefi annuseid esitatakse järgmiselt: bupivakaiini annus (mg) / meloksikaami annus (mg).

^a Lõplikku eritumisfaasi ei olnud võimalik hinnata piisaval arvil patsientidest; standardhälvet ei arvatud.

Jaotumine

Pärast seda, kui bupivakaiin ja meloksikaam on Zynrelefst vabanenud ja süsteemselt imendunud, eeldatakse mõlema toimeaine puhul samasugust jaotumist nagu mis tahes bupivakaiinvesinikkloriidi lahuse või meloksikaami suukaudse ravimvormi korral.

Bupivakaiin

Pärast i.v. manustamist on bupivakaiini totaalne plasmakliirens 0,58 l/min, jaotusruumala püsikontsentratsiooni tingimustes 73 l ja keskmine maksaekstraktsiooni suhe 0,38. Aine seondub plasmavalkudega, peamiselt alfa-1-happe glükoproteiiniga, 96% ulatuses.

Meloksikaam

Meloksikaam seondub väga tugevalt plasmavalkudega, eelkõige albumiiniga (99%). Meloksikaam eritub sünoviaalvedelikku, saavutades seal kontsentratsiooni, mis moodustab ligikaudu poole plasmakontsentratsioonist. Jaotusruumala on väike, keskmiselt 11 l. Indiviididevahelised erinevused jäävad suurusjärku 30...40%.

Biotransformatsioon

Bupivakaiin

Bupivakaiin metaboliseerub peamiselt maksas, eelkõige aromaatsse hüdroksüülimise teel 4-hüdroksübupivakaiiniks ja N-dealküleerumise teel pipekoloksüliidiks (PPX); mõlemad protsessid vahendab tsütokroom P450 (CYP) 3A4. Bupivakaiini manustamise järgselt on PPX-i ja 4-hüdroksübupivakaiini plasmakontsentratsioonid algravimiga võrreldes väikesed. Metaboliitide farmakoloogiline aktiivsus on väiksem kui bupivakaiinil.

Meloksikaam

Meloksikaam läbib maksas ulatusliku biotransformatsiooni. Uriinis tuvastati neli erinevat meloksikaami metaboliiti, mis olid kõik farmakodünaamiliselt inaktiivsed. Peamine metaboliit 5'-karboksümetoksikaam (60% annusest) moodustub vahemetaboliidi 5'-hüdroksümetüülmeloksikaami oksüdatsiooni teel; vahemetaboliiti eritub samuti, aga väiksemal määral (9% annusest). *In vitro* uuringud annavad alust arvata, et selles metaboolses rajas on oluline roll CYP2C9-l; isoensüümi CYP3A4 panus on väike. Teised kaks metaboliiti, mis moodustuvad vastavalt 16% ja 4% manustatud annusest, on ilmselt tingitud patsiendi peroksüdaasi aktiivsusest.

Eritumine

Pärast seda, kui bupivakaiin ja meloksikaam on Zynrelefi vabanenud ja süsteemselt imendunud, eeldatakse mõlema toimeaine puhul samasugust eritumist nagu mis tahes bupivakaiinvesinikkloriidi lahuse või meloksikaami suukaudse ravimvormi korral.

Bupivakaiin

Ligikaudu 1% bupivakaiini annusest eritub 24 tunni jooksul muutumatul kujul uriiniga ja ligikaudu 5% eritub PPX-ina. Zynrelefi koostises oleva bupivakaiini keskmine näiv terminaalne poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on ligikaudu 14...15 tundi.

Meloksikaam

Meloksikaam eritub peamiselt metaboliitidena ja seda esineb võrdsel määral nii uriinis kui ka väljaheites. Vähem kui 5% ööpäevasest annusest eritub muutumatul kujul koos väljaheitega, samas kui uriiniga eritub algravimit ainult mikrokogustes. Zynrelefi koostises oleva meloksikaami keskmine näiv terminaalne poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on ligikaudu 22...25 tundi. Plasma kogukliirens on keskmiselt 8 ml/min.

Patsientide erirühmad

Pärast seda, kui bupivakaiin ja meloksikaam on Zynrelefi vabanenud ja süsteemselt imendunud, avaldab maksa- ja neerukahjustus eeldatavalt samasugust toimet nagu mis tahes bupivakaiini lahuse või meloksikaami suukaudse ravimvormi korral.

Maksa-/neerukahjustus

Bupivakaiini kliirens toimub peaaegu täielikult maksas metaboliseerumise teel ja see on tundlikum muutuste suhtes maksaensüümidele loomuomastes funktsioonides kui maksa perfusiooni suhtes.

Maksakahjustus ega kerge/mõõdukas neerukahjustus ei oma meloksikaami farmakokineetikale olulist toimet. Raske neerupuudulikkuse korral võib jaotusruumala suurenemine viia vaba meloksikaami kontsentratsiooni suurenemiseni (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Eakad

Pärast meloksikaami suukaudset manustamist oli keskmine plasmakliirens püsikontsentratsiooni tingimustes eakatel uuritavatel veidi aeglasem kui noorematel uuritavatel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Zynrelefi, bupivakaiini või meloksikaamiga tehtud üldtoksilisuse ning reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Tõendeid meloksikaami mutageense toime kohta ei ole leitud ei *in vitro* ega *in vivo*. Kliinilistest annustest märksa suuremate meloksikaamiannuste kasutamisel rottidel ja hiiretel kartsinogeensusriski ei tuvastatud. Zynrelefi ja bupivakaiini mutageensuse ja kartsinogeensuse hindamiseks ei ole pikaajalisi loomkatseid tehtud.

Bupivakaiin läbib platsentabarjääri. Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes täheldati rottidel järglaste elulemuse vähenemist ja küülikutel embrüoletaalsuse esinemist bupivakaiiniannuste kasutamisel, mis olid 1,9...2,1 korda suuremad kui Zynrelefi soovitatav maksimaalne ööpäevane annus inimestele (lähtuvalt kehapindalast ja maksimaalsest ööpäevasest ekspositsioonist 60 kg kaaluval inimesel). Reesusmakaakidega tehtud bupivakaiini uuringus täheldati muutuseid sünnitusjärgses käitumises loomadel, kes said sünnituse ajal bupivakaiini.

Suukaudse meloksikaamiga tehtud reproduktsiooniuuringutes rottidel on emasloomadele toksilistes annustes (1 mg/kg ja suuremad) täheldatud ovulatsioonide harvenemist ja implantatsiooni inhibeerimist ning embrüotoksilisi toimeid (resorptsioonide arvu suurenemine).

Reproduktsioonitoksilisuse uuringud rottidel ja küülikutel ei näidanud teratogeensust suukaudsete annuste juures kuni 4 mg/kg rottidel ja kuni 80 mg/kg küülikutel. Need täheldatava toimeteta annused ületasid Zynrelefis sisalduva meloksikaami maksimaalse ööpäevase ekspositsiooni vastavalt 7,4- ja 295-kordselt (lähtuvalt kehapindalast ja maksimaalsest ööpäevasest ekspositsioonist 60 kg kaaluval inimesel). Sarnaselt kõigi prostaglandiini sünteesi inhibiitoritega, on gestatsiooniperioodi lõpus kirjeldatud toksilisi toimeid lootele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

DETOSU/trietüleenglükool/trietüleenglükooli-polüglükoliidi kopolümeer
Triatsetiin
Dimetüülsulfoksiid
Maleiinhape

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada vee, naatriumkloriidi lahuse ega muude ravimpreparaatidega, kuna ravim muutub väga viskoosseks ja raskesti manustatavaks.

Zynrelef ei tohi kokku puutuda joodpovidooni lahusega.

6.3 Kõlblikkusaeg

60 mg/1,8 mg bupivakaiini/meloksikaami: 2 aastat
200 mg/6 mg bupivakaiini/meloksikaami: 3 aastat
400 mg/12 mg bupivakaiini/meloksikaami: 3 aastat
Pärast esmast avamist tuleb ravim kohe ära kasutada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.
Ravim tuleb ette valmistada ainult vahetult enne kasutamist.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

60 mg bupivakaiini / 1,8 mg meloksikaami

Üks 10 ml I tüüpi klaasist viaal, üks ventilatsioonivadega viaalinõel, üks 3 ml *Luer lock* otsikuga süstal ja üks *Luer lock* aplikaator.

200 mg bupivakaiini / 6 mg meloksikaami

Üks 10 ml I tüüpi klaasist viaal, üks õhutusavadega viaalinõel, üks 12 ml *Luer lock* süstal ja üks *Luer lock* aplikaator.

400 mg bupivakaiini / 12 mg meloksikaami

Üks 20 ml I tüüpi klaasist viaal, üks õhutusavadega viaalinõel, kaks 12 ml *Luer lock* süstalt ja kaks *Luer lock* aplikaatorit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutada tohib ainult selget ja nähtavate osakesteta lahust.

Lahus on ettenähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata lahus tuleb hävitada.

Zynrelefi viaali välispind ei ole steriilne. Mikroobidega saastumise vältimiseks tuleb ravimpreparaadi käsitlemisel rangelt järgida aseptika nõudeid. Operatsioonitoas on soovitatav, et ravimi ettevalmistamises osaleks kaks inimest.

Zynrelef on viskoosne lahus, mille ettevalmistamiseks ja manustamiseks võib kasutada ainult Zynrelefi komplektis olevaid komponente.

Vaadake kasutusjuhendit, mis on esitatud pakendi infolehes, tervishoiutöötajatele mõeldud jaotises.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügi loa esmase väljastamise kuupäev: 24. september 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml toimeainet prolongeeritult vabastav haavalahus
bupivakaiin/meloksikaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml lahust sisaldab 29,25 mg bupivakaiini ja 0,88 mg meloksikaami.

Ühest viaalist manustatavas annuses on 60 mg/1,8 mg bupivakaiini/meloksikaami.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: DETOSU/trietüleenglükool/trietüleenglükoolipolüglükoliidikopolümeer, triatsetiin, dimetüülsulfoksiid, maleiinhape.

Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastav haavalahus

1 x 10 ml viaal, üks õhutusavadega viaalinõel, üks *Luer lock* süstal ja üks *Luer lock* aplikaator.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
IntraleSIONAalne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.
Valmistada ette vahetult enne kasutamist.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1478/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VIAALI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml toimeainet prolongeeritult vabastav haavalahus
bupivakaiin/meloksikaam

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml lahust sisaldab 29,25 mg bupivakaiini ja 0,88 mg meloksikaami.

Ühest viaalist manustatavas annuses on 60 mg/1,8 mg bupivakaiini/meloksikaami.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Toimeainet prolongeeritult vabastav haavalahus
1 x 10 ml viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intralesionaalne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
Valmistada ette vahetult enne kasutamist.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Heron Therapeutics, B.V.

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1478/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml toimeainet prolongeeritult vabastav haavalahus
bupivakaiin/meloksikaam
Intralesionaalne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

60 mg/1,8 mg annuses

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml toimeainet prolongeeritult vabastav haavalahus
bupivakaiin/meloksikaam

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Üks ml lahust sisaldab 29,25 mg bupivakaiini ja 0,88 mg meloksikaami.

Ühest viaalist manustatavas annuses on 200 mg/6 mg bupivakaiini/meloksikaami.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: DETOSU / trietüleenglükool / trietüleenglükoolipolüglükoliidi kopolümeer, triatsetiin, dimetüülsulfoksiid, maleiinhape.

Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastav haavalahus

1 x 10 ml viaal, üks õhutusavadega viaalinõel, üks *Luer lock* süstal ja üks *Luer lock* aplikaator.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
IntraleSIONAalne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.
Valmistada ette vahetult enne kasutamist.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1478/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VIAALI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml toimeainet prolongeeritult vabastav haavalahus
bupivakaiin/meloksikaam

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Üks ml lahust sisaldab 29,25 mg bupivakaiini ja 0,88 mg meloksikaami.

Ühest viaalist manustatavas annuses on 200 mg/6 mg bupivakaiini/meloksikaami.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Toimeainet prolongeeritult vabastav haavalahus
1 x 10 ml viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intralesionaalne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
Valmistada ette vahetult enne kasutamist.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Heron Therapeutics, B.V.

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1478/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml toimeainet prolongeeritult vabastav haavalahus
bupivakaiin/meloksikaam
Intralesionaalne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

200 mg/6 mg annuses

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml toimeainet prolongeeritult vabastav haavalahus
bupivakaiin/meloksikaam

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Üks ml lahust sisaldab 29,25 mg bupivakaiini ja 0,88 mg meloksikaami.

Ühest viaalist manustatavas annuses on 400 mg/12 mg bupivakaiini/meloksikaami.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: DETOSU / trietüleenglükool / trietüleenglükoolipolüglükoliidi kopolümeer, triatsetiin, dimetüülsulfoksiid, maleiinhape.

Lisateabe saamiseks vt pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastav haavalahus

1 x 20 ml viaal, üks õhutusavadega viaalinõel, kaks *Luer lock* süstalt ja kaks *Luer lock* aplikaatorit.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intralesionaalne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.
Valmistada ette vahetult enne kasutamist.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1478/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VIAALI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml toimeainet prolongeeritult vabastav haavalahus
bupivakaiin/meloksikaam

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Üks ml lahust sisaldab 29,25 mg bupivakaiini ja 0,88 mg meloksikaami.

Ühest viaalist manustatavas annuses on 400 mg/12 mg bupivakaiini/meloksikaami.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Toimeainet prolongeeritult vabastav haavalahus
1 x 20 ml viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intralesionaalne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
Valmistada ette vahetult enne kasutamist.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Heron Therapeutics, B.V.

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1478/003

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml toimeainet prolongeeritult vabastav haavalahus
bupivakaiin/meloksikaam
Intralesionaalne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

400 mg/12 mg annuses

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml toimeainet prolongeeritult vabastav haavalahus

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml toimeainet prolongeeritult vabastav haavalahus

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml toimeainet prolongeeritult vabastav haavalahus

bupivakaiin/meloksikaam

Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zynrelef ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teile Zynrelefi manustatakse
3. Kuidas Zynrelefi manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zynrelefi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zynrelef ja milleks seda kasutatakse

Zynrelef sisaldab bupivakaiini ja meloksikaami.

- Bupivakaiin kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse paikseteks tuimastiteks.
- Meloksikaam kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse mittesteroidseteks põletikuvastasteks aineteks (MSPVA-d).

Zynrelefi manustab operatsiooni ajal teie arst.

Zynrelefi kasutatakse täiskasvanutel väikese kuni keskmise suurusega operatsioonihaavade tingitud valu leevendamiseks pärast operatsiooni.

2. Mida on vaja teada enne, kui teile Zynrelefi manustatakse

Zynrelefi ei tohi manustada

- kui teil on **raseduse viimane trimester** (alates 30. nädalast). Vt rasedust käsitlevat lõiku;
- kui olete **bupivakaiini** ja/või **meloksikaami** või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) **suhtes allergiline**;
- kui olete teiste, bupivakaiiniga samasse rühma kuuluvate lokaalanesteetikumide (nagu **lidokaiin, mepivakaiin, prilokaiin, levobupivakaiin** ja **ropivakaiin**) **suhtes allergiline**;
- kui teil on kunagi **tekkinud pärast atsetüülsalitsüülhappe (aine, mida leidub paljudes valuvaigistites ja palavikualandajates ning mida kasutatakse ka verehüüvete tekke ennetamiseks) või muude mittesteroidsete põletikuvastaste ainete võtmist ükskõik milline järgmistest nähtudest:**
 - vilistav hingamine, raskustunne rinnus, hingeldus (astma);
 - ninakinnisus, mis on tingitud nina limaskestast tursetest (nina polüübid);
 - nahalööbed/nõgestõbi (urtikaaria) või rasked nahareaktsioonid;
 - ootamatu naha või limaskestade turse, nt turse silmade ümbruses; näo-, huulte-, suu- või kõriturse, mis võib hingamist raskendada (angioneurootiline ödeem);
- **aortokoronaarse šunteerimise ajal** (avatud südame pärgarterite sildamise operatsioon);

- kui teil on **raske südamepuudulikkus**;
- kui teil on **raskeid probleeme maksaga**;
- kui teil on **raske neerupuudulikkus ja te ei saa dialüüsravi**.

Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Zynrelefi saamist nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Zynrelefi saamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on probleeme südamega või teil on olnud ajurabandus (insult) või kui arvate, et need seisundid võivad teid ohustada, kuna sellised ravimid nagu Zynrelefi sisalduv meloksikaam võivad olla seotud südamerabanduse (südamelihase infarkt) või insuldi tekkeriski vähesese suurenemisega;
- kui teil on kunagi tekkinud verejooks maos või seedetraktis, maohaavandid või maolimaskestast põletik (gastrit), kuna sellised ravimid nagu Zynrelefi sisalduv meloksikaam võivad neid seisundeid süvendada;
- kui teil tekivad nahareaktsiooni nähud, eriti esimestel operatsioonijärgsetel nädalatel. Arst jälgib hoolikalt teie nahareaktsioone ja teile ei tohi enam kunagi Zynrelefi manustada;
- kui teil on neerufunktsiooni kahjustus või neeruhaigus;
- kui teil on maksafunktsiooni kahjustus või maksahaigus;
- kui teie vere kaaliumisisaldus on suur (hüperkaleemia);
- kui teil seisab ees suure varba nuki (*hallux valgus*) kirurgiline eemaldamine, kuna selle operatsiooni järgselt on patsientidel täheldatud haavaparanemise aeglustumist. Teie arst peab olema teadlik ja vältima liigse koguse Zynrelefi manustamist.

Operatsioonijärgselt liigesesisest lokaalanesteetikumide (üks selle ravimi koostisosa) püsinfusiooni saavatel patsientidel on teatatud kondrolüüsi (kõhre lagunemine) juhtudest. Teie arst peab olema teadlik, et Zynrelef ei ole ette nähtud liigesesse manustamiseks.

Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Zynrelefi saamist nõu oma arsti või apteekriga.

Lapsed ja noorukid

Zynrelefi ei soovitata lastele ega alla 18-aastastele noorukitele.

Muud ravimid ja Zynrelef

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Seda sellepärast, et Zynrelef võib mõjutada mõnede ravimite toimet.

Teatage kindlasti oma arstile, kui võtate, olete võtnud või kasutate ükskõik millist järgnevatest ravimitest:

- ravimid, mida kasutatakse ebaühtlase südametöö (rütmihäired ehk arütmia) raviks, nt lidokaiin ja meksiletiin.

Teie arst peab olema teadlik neist ravimitest, et ta saaks välja selgitada teile sobiva Zynrelefi annuse.

Lisaks **teatage oma arstile**, kui te võtate ükskõik millist järgnevatest ravimitest:

- ravimid, mida kasutatakse südame- ja neeruhaiguste raviks (nt AKE inhibiitorid, angiotensiini retseptori blokaatorid või beetablokaatorid);
- mis tahes diureetikumid („vee väljaajajad“). Kui te võtate diureetikume, võib arst teie neerufunktsiooni jälgida;
- liitium, mida kasutatakse meeleoluhäirete raviks.

Kui te ei ole nende ravimite osas milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, **pidage kohe nõu oma arstiga**. Meloksikaam (üks Zynrelefi toimeainetest) võib raskendada rasestumist. Kui teil on probleeme rasestumisega või teile tehakse viljakusuuringuid, otsustab arst, kas Zynrelefi kasutamine on sobiv.

Zynrelefi ei tohi manustada viimase kolme raseduskuu jooksul, kuna see võib põhjustada kahju teie sündimata lapsele või probleeme sünnitamisel. See võib sündimata lapsel põhjustada neeru- ja südameprobleeme. Ravim võib mõjutada teie ja teie lapse veritsemiskalduvust ja põhjustada hilinenud või pikenenud sünnitegevust. Raseduse esimese 6 kuu jooksul võib Zynrelefi manustada üksnes juhul, kui see on hädavajalik ja arst seda õigeks peab. Kui vajate ravi sellel perioodil või ajal, mil kavatsete rasestuda, tuleb manustada madalaim annus. Kui ravimit manustatakse pärast raseduse 20. nädalat, võib Zynrelef põhjustada sündimata lapsel neeruprobleeme, mille tulemuseks võib olla beebi ümbritseva lootevee vähesus (oligohüdramnioos) või beebi südame ühe veresoone (arterioosjuha) ahenemine. Ravi vajalikkuse korral võib teie arst soovitada täiendavat jälgimist. Zynrelefi ei soovitata kasutada imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Zynrelefil võib olla väga kerge toime teie vaimsele funktsioonile ja koordinatsioonile ning see võib ajutiselt häirida teie liikumist ja tähelepanuvõimet. Pärast Zynrelefi saamist ärge juhtige autot ega kasutage tööriistu või masinaid enne, kui need toimed on taandunud.

3. Kuidas Zynrelefi manustatakse

Zynrelefi manustab operatsiooni ajal teie arst. Arst määrab teile sobiva annuse olenevalt teie eelseisvast operatsioonist. Kui te olete eakas, võib arst otsustada teie annust vähendada.

Arst tagab teile igal ajal teile sobiva valuvaigistite hulga.

Kui teile manustatakse liiga palju Zynrelefi

Zynrelefiga üleannustamisega seotud rasked kõrvaltoimed vajavad spetsiifilist ravi ja teie raviarst on saanud vastava väljaõppe selliste olukordadega toimetulekuks.

Pöörduge esimesel võimalusel arsti poole, kui teil tekivad järgmised Zynrelefi üleannustamise varased nähud:

- peapööritus;
- tuimus huulte piirkonnas ja suu ümbruses;
- keele tuimus;
- kuulmisprobleemid;
- nägemisprobleemid.

Teised Zynrelefi üleannustamisega kaasnevad rasked kõrvaltoimed on muu hulgas probleemid kõnelemisel, lihasetõmbused, treemor, värinad, krambihood ja teadvuse kadu. Nende tekkimisel **pöörduge viivitamatult arsti poole**.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Järgmistest kõrvaltoimetest tuleb olla teadlik.

Kliiniliste uuringute käigus Zynrelefiga ravitud patsientidel teatati järgmistest kõrvaltoimetest.

Väga sage (võib esineda enam kui ühel inimesel 10-st):

- peapööritus.

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- ebanormaalselt aeglane südame löögisagedus;
- madal vererõhk;
- ebameeldiv kehalõhn;
- nahanakkus (tselluliit);
- häired suure varba nuki opereeritud piirkonna paranemises, sh haava lahtitulek;
- turse, punetus, kuumatunne või nakkus opereeritud piirkonnas;
- jala- või käelabade turse;
- maitsetundlikkuse muutused.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zynrelefi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast “Kõlblik kuni: / EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Reeglina säilitab Zynrelefi teie arst või haiglapersonal ja nemad vastutavad ravimpreparaadi kvaliteedi eest, kui see on avatud, aga ei ole kohe ära kasutatud. Enne kasutamist tuleb ravimpreparaati visuaalselt kontrollida. Kasutada võib ainult selget ja nähtavate osakesteta lahust, mille pakend on kahjustusteta. Teie arst hävitab ravimi nõuetekohaselt.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zynrelef sisaldab

- Toimeained on bupivakaiin ja meloksikaam. Üks ml lahust sisaldab 29,25 mg bupivakaiini ja 0,88 mg meloksikaami.
- Zynrelefi toimeainet prolongeeritult vabastav lahus on saadaval järgmistes annustes:
 - 60 mg/1,8 mg bupivakaiini/meloksikaami;
 - 200 mg/6 mg bupivakaiini/meloksikaami;
 - 400 mg/12 mg bupivakaiini/meloksikaami.
- Teised koostisosad on DETOSU/trietüleenglükool/trietüleenglükoolipolüglükoliidi kopolümeer, triatsetiin, dimetüülsulfoksiid ja maleiinhape.

Kuidas Zynrelef välja näeb ja pakendi sisu

Zynrelef on toimeainet prolongeeritult vabastav haavalahus intralesionaalseks kasutamiseks (kasutamiseks opereeritud piirkonnas). See on selge, kahvatukollane kuni kollane lahus.

Ühes Zynrelefi pakendis on 1 x 10 ml või 1 x 20 ml ühekordne klaasviaal, mis on pakendatud eraldi karpi koos steriilsete, omaette pakendatud vahenditega ravimi ettevalmistamiseks ja manustamiseks:

- 60 mg bupivakaiini ja 1,8 mg meloksikaami: üks 10 ml üheannuseline viaal, üks õhutusavadega viaalinõel, üks 3 ml *Luer lock* süstal ja üks *Luer lock* aplikaator;
- 200 mg bupivakaiini ja 6 mg meloksikaami: üks 10 ml üheannuseline viaal, üks õhutusavadega viaalinõel, üks 12 ml *Luer lock* süstal ja üks *Luer lock* aplikaator;
- 400 mg bupivakaiini ja 12 mg meloksikaami: üks 20 ml üheannuseline viaal, üks õhutusavadega viaalinõel, kaks 12 ml *Luer lock* süstalt ja kaks *Luer lock* aplikaatorit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

ZYNRELEF'i KASUTUSJUHEND

1. Zynrelef on ette nähtud manustamiseks ainult ühekordse annusena.
2. Zynrelef tarnitakse komplektis, milles on üheannuseline klaasviaal ja järgmised steriilsed komponendid: *Luer lock* süstal (süstlad), õhutusavadega viaalinõel ja *Luer lock* aplikaator(id).
3. Zynrelef on viskoosne lahus, mille ettevalmistamiseks ja manustamiseks võib kasutada ainult Zynrelefi komplektis olevaid komponente.
4. Zynrelefi viaali sisu on steriilne. Viaali välispind ei ole steriilne. Mikroobidega saastumise vältimiseks tuleb ravimpreparaadi käsitsemisel rangelt järgida aseptika nõudeid.

Ettevalmistamine

Saadaval on järgmised kolm Zynrelefi komplekti.

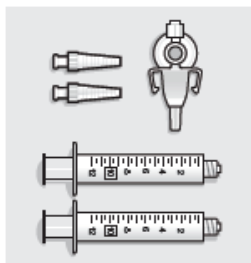
Pakend	Süstla suurus	Süstalde arv	Ühe süstlaga väljatõmmatav maht ^a	Manustatav kogus
60 mg/1,8 mg bupivakaiini/meloksikaami lahust 10 ml viaalis	3 ml	1	2,3 ml	2,0 ml
200 mg/6 mg bupivakaiini/meloksikaami lahust 10 ml viaalis	12 ml	1	7 ml	6,7 ml
400 mg/12 mg bupivakaiini/meloksikaami lahust 20 ml viaalis	12 ml	2	7 ml (kokku 14 ml)	13,5 ml

^a Väljatõmmatav maht sisaldab Luer lock aplikaatori mahtu.

Juhised ettevalmistamiseks ja manustamiseks

Operatsioonitoas on soovitatav, et ravimi ettevalmistamises osaleks kaks inimest: üks **steriilne** (vt sinine tekst) ja üks **mittesteriilne** (vt roheline tekst).

1. Vahendite ettevalmistamine



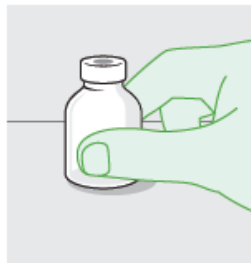
STERIILNE

Võtke kõik komponendid pakenditest välja steriilsele alale.

Märkus. Pange valmis kõik komplektis olevad süstlad.

Ärge vahetage ühtegi komponenti teise vastu.

2. Viaali ettevalmistamine

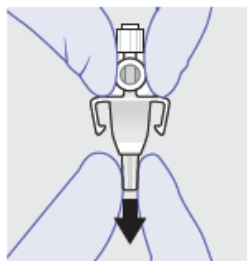


MITTESTERIILNE

- A) Eemaldage viaali-kate ja asetage viaal kindlale mittesteriilsele pinnale.
- B) Puhastage punnkork alkoholisisustatud lapiga.
- C) Hoidke viaalist ja laske steriilsel assistendil õhutusavadega viaalinõel ohutult viaali sisestada.

Ärge eemaldage punnkorki ega püüdke viaali sisu välja valada.

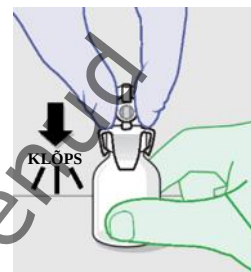
3. Katete eemaldamine



STERIILNE

- A) Eemaldage õhutusavadega viaalinõelalt sinine kate.
- B) Eemaldage Luer lock kork.

4. Õhutusavadega viaalinõela kinnitamine



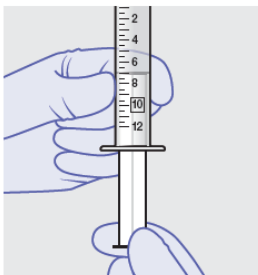
STERIILNE

Suruge viaalinõela läbi viaali punnkorgi, kuni see kohale klõpsatab. Steriilsuse tagamiseks hoidke õhutusavadega viaalinõela kinni adaptri kaelast.

MITTESTERIILNE

Hoidke viaali paigal, kuni steriilne assistent viaalinõela kinnitab. *Märkus. Seda on soovitatav teha kindlal tasasel pinnal.*

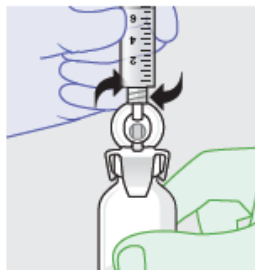
5. Süstla ettevalmistamine



STERIILNE

Tõmmake süstlasse vajaliku ravimikogusega samas koguses õhku. Süstlas olev õhk surutakse viaali 7. etapis, pärast seda, kui viaal on ümber pööratud ja ravim on täitnud viaalikaela.

6. Ravimi välja-tõmbamiseks valmistumine



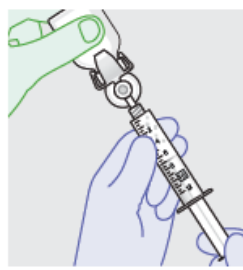
STERIILNE

Kinnitage õhuga täidetud süstal õhutusavadege viaalinõelale. Märkus. Väljatõmbamise ajal tuleb vältida kolvivarda allavajumist või üles-alla pumpamist.

MITTESTERIILNE

Hoidke viaali paigal, kuni süstal on kinnitatud.

7. Ravimi välja-tõmbamine



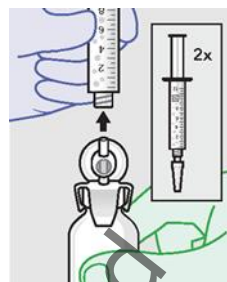
STERIILNE

- A) Pöörake viaal süstla abil ümber.
 - B) Laske ravimil viaalikaela valguda.
 - C) Suruge õhk viaali ja oodake, kuni õhumull tõuseb üles.
 - D) Tõmmake ravim süstlasse. Väikeste õhumullide esinemine süstlas on normaalne.
- Märkus. Ravim on väga tihke. Väljatõmbamisele võib kuluda mitu minutit.

MITTESTERIILNE

Te võite aidata steriilset isikut ja vajadusel mittesteriilsest viaalist kinni hoida ning seda ümber pöörata.

8. Luer lock aplikaatori kinnitamine



STERIILNE

- A) Asetage viaal uuesti mittesteriilsele pinnale.
- B) Eemaldage süstal viaalilt ja kinnitage Luer lock aplikaator.
- C) Asetage süstal steriilsele pinnale.
- D) (vajaduse korral) Korrake etappe 5...8 teise süstlaga.

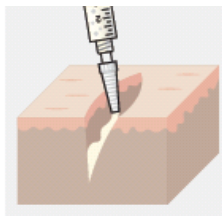
MITTESTERIILNE

Hoidke viaal paigal teise süstla kinnitamiseks, kui see on vajalik.

See ravimpreparaat tuleb ette valmistada vahetult enne kasutamist. Seda ravimpreparaati ei saa varakult enne kasutamist ette valmistada ja säilitada.

Manustamisjuhend. Selle teabega tuleb tutvuda enne ravimpreparaadi esmakordselt manustamist. Zynrelefi manustamiseks võib kasutada ainult komplektis olevat süstalt ja Luer lock aplikaatorit.

1. Zynrelef manustatakse ilma nõela abita opereeritud piirkonda pärast viimast loputuskorda ja imamist ning enne haava kinniõblemist. Kui opereeritud piirkonnas on mitu erinevat koekihti, tuleb Zynrelefi kanda igale kihile alles pärast viimast loputuskorda ja imamist, enne kihi sulgemist.
2. Kasutades süstlale kinnitatud Luer lock aplikaatorit, kandke Zynrelefi opereeritud piirkonnas sellistele kudedele, mis võivad valulikuks muutuda.
3. Kasutage kudede katmiseks piisavas koguses lahust. Väikeste pindade puhul veenduge, et te ei manustaks ülemäärast kogust, kuna see võib haava sulgemise ajal sealt välja imbuda. Enne haava sulgemist või sulgemise ajal tuleb liigne Zynrelef nahalt ära pühkida.



4. Manustage Zynrelefi ainult nahaalustele koekihtidele, mitte otse nahale.
5. Nõutav kogus Zynrelefi oleneb ravitavast opereeritud piirkonnast või koest. Maksimaalse koguannuse maht on ligikaudu 14 ml. Zynrelefi on kerge peale kanda ja sellega saab katta suuri pindu.
6. Zynrelef ei lagunda õmblusi. Monofilamentõmblustele sõlmede tegemisel võivad Zynrelefi viskoossuse tõttu sõlmed kokkupuutel Zynrelefiga lõdveneda või lahti tulla. Zynrelefi manustamine sisselõikejoone lähedal peab olema minimaalne ja enne õmblemist tuleb Zynrelefi jäägid nahalt ära pühkida. Monofilamentõmblustele on soovitatav teha kolm või rohkem sõlme, viimane mitmekordselt (nt kirurgisõlm). Kaaluge punutud või ogadega haavaõmblusniitude kasutamist, eelkõige sügavamate kihtide sulgemisel.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Ravimil on müügiluba lõppenud

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet bupivakaiini/meloksikaami perioodilise ohutusuaruande (perioodiliste ohutusuaruannete) kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Võttes arvesse saadaval olevaid andmeid bupivakaiini/meloksikaami kasutamise kohta imetamise ajal, mis põhinevad uuringu HTX-011-220 tulemustel (mis näitasid, et bupivakaiin/meloksikaam eritub rinnapiima 6...8 päeva jooksul), ja arvestades teavet raseduse ajal kasutamise kohta ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel põhjal mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid sisaldavate ravimpreparaatide kohta (EMA/CMDh/642745/2022), tuleb ravimiohutuse riskihindamise komitee hinnangul ravimiteavet seoses sellega rohkem rõhutada. Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Bupivakaiini/meloksikaami kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamisel, et bupivakaiini/meloksikaami sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasu/riski suhe ei muutu, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.