

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml depotliuos haavaan

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml depotliuos haavaan

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 29,25 mg bupivakaiinia ja 0,88 mg meloksikaamia.

Zynrelef-depotliuos toimitetaan seuraavina annoksina:

- 60 mg/1,8 mg bupivakaiinia/meloksikaamia
- 200 mg/6 mg bupivakaiinia/meloksikaamia
- 400 mg/12 mg bupivakaiinia/meloksikaamia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotliuos haavaan.

Kirkas, kellertävä tai keltainen, viskoosi neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zynrelef on tarkoitettu aikuisille pienten ja keskikokoisten leikkaushaavojen leikkauksen jälkeisen somaattisen kivun hoitoon (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Zynrelef on annettava ympäristössä, jossa on paikalla koulutettua henkilökuntaa ja välineistöä niin että potilaita, joilla ilmenee neurologista tai sydäntoksisuutta, voidaan hoitaa nopeasti.

Annostus

Suosittelun annos riippuu leikkausalueen koosta ja määrästä, joka tarvitaan peittämään leikkausalueella sijaitsevat kudokset, joilla kipua saattaisi ilmetä. On varmistettava, ettei varsinkaan pienissä rajatuissa leikkaustiloissa ole liikaa liuosta, joka voisi haavaa suljettaessa purskahtaa ulos (ks. kohta 4.4).

Vedettävässä tilavuudessa on mukana luer lock -applikaattorin hold-up-tilavuus. Esimerkkejä vedettävästä tilavuudesta ja annettavissa olevasta annoksesta:

- vaivaisenluun poistoleikkaus – enintään 2,3 ml (60 mg/1,8 mg)
- nivustyrän avoleikkaus – enintään 10,5 ml (300 mg/9 mg)

Zynrelef-valmisteen suurin mahdollinen applikoitava kokonaisannos ei saa olla yli 400 mg/12 mg (noin 14 ml).

Käyttö muiden anesteettien kanssa

Käytettäessä Zynrelef-liuosta yhdessä muiden paikallispuudutteen kanssa on puudutteen kokonaisaltistus 72 tunnin aikana arvioitava. Bupivakaiinin suurin mahdollinen kokonaisannos ei saa olla yli 400 mg/vrk.

Eritvisryhmät

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Iäkkäille potilaille annettavien annosten on oltava pienempiä suhteessa heidän ikäänsä ja fyysiseen terveydentilaansa. Iäkkäiden potilaiden munuaisten toiminta voi olla heikentynyt, mikä on otettava huomioon annosta valittaessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Zynrelef-valmisteen annosta ei tarvitse säätää potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Zynrelef-valmisteen käyttö vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, jotka eivät ole dialyysihoidossa, on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), eikä sen käyttöä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville dialyysipotilaille suositella (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Zynrelef-valmisteen annosta ei tarvitse säätää potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Potilaita on tarkkailtava maksan toiminnan heikkenemisen merkkien varalta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Zynrelef-valmisteen käyttö vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Zynrelef-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Kudosvaurioon, leesioon.

Zynrelef on tarkoitettu leikkausalueelle applikoitavaksi.

Zynrelef on tarkoitettu käytettäväksi kerta-annoksena.

Zynrelef on valmistettava ja annettava käyttäen toimenpidepakkausessa mukana olevia steriilejä komponentteja (ilmausreiällinen piikki lääkepulloa varten, ruisku, luer lock -applikaattori).
Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettut täydelliset käyttöohjeet sisältyvät pakkausselosteeseen.

Zynrelef applikoidaan leikkausalueelle alueen viimeisen huuhtelun ja imun jälkeen ja ennen ompelua. Jos leikkaus käsittää useita kudokset, liuosta pitää applikoida jokaisen kerroksen viimeisen huuhtelun ja imun jälkeen ennen sulkemista.

Zynrelef-valmistetta ei injisoida, vaan se applikoidaan ilman neulaa ihoviillon alapuolisiin kudokset. Liuosta ei pidä applikoida iholle. Riittävä määrä liuosta applikoidaan siten, että se peittää kudokset. Pyyhi ylimääräinen Zynrelef-liuos iholta ennen ompelua tai sen aikana.

Solmittaessa solmuja monofilamenttilangoilla langan kontakti Zynrelef-liuoksen kanssa voi aiheuttaa solmujen löystymisen tai purkautumisen Zynrelef-liuoksen viskositeetin vuoksi. Minimoi Zynrelef-liuoksen käyttö leikkausviillon alueella ja pyyhi ylimääräinen Zynrelef-liuos iholta ennen ompelua. Monofilamenttilankoja käytettäessä suositellaan kolmen (3) tai useamman solmun käyttöä, jotka päättyvät usean silmukan solmuun (esim. kirurginsolmu). Harkitse punottujen tai väkäslinkojen käyttöä ompeleissa, varsinkin syvempiä kerroksia sulkiessa.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen valmistelusta ennen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- potilaat, joilla tiedetään olevan yliherkkyyttä jollekin amidityyppiselle paikallispuuduteaineelle tai ei-steroidaalisille tulehduskipulääkkeille (NSAID-lääkkeet). Meloksikaamia ei saa käyttää potilaille, joilla on asetyylisalisyylihapon tai muiden tulehduskipulääkkeiden annon jälkeen ilmennyt astman, nenäpolyypin, angioneuroottisen edeeman tai urtikarian merkkejä.
- kolmas raskauskolmannes (ks. kohta 4.6).
- sepelvaltimon ohitusleikkaus (CABG) (ks. kohta 4.4).
- vaikea sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)
- vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)
- vaikea munuaisten vajaatoiminta, kun potilas ei ole dialyysihoidossa (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lääkevalmisteen tehoa ja turvallisuutta suurissa leikkauksissa, kuten vatsa-, verisuoni- ja rintakehäleikkauksissa, ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1). Tätä lääkettä ei suositella käytettäväksi suurissa leikkauksissa.

Paikallispuudutteen systeeminen toksisuus (LAST, local anaesthetic systemic toxicity)

Koska bupivakaiinin antoon liittyy potentiaalinen vaikeiden hengenvaarallisten haittavaikutusten riski, bupivakaiinia sisältäviä valmisteita saa antaa vain sellaisessa hoitopaikassa, jossa mahdollisia neurologisen toksisuuden ja sydäntoksisuuden oireita voidaan ryhtyä nopeasti hoitamaan. Hoitopaikassa on oltava tätä varten ammattitaitoista henkilökuntaa ja tarvittava välineistö.

Jos bupivakaiinia käytetään sellaisissa paikallispuudutustoimenpiteissä, joiden seurauksena vaikuttavan aineen pitoisuus veressä kohoaa suureksi, bupivakaiini voi aiheuttaa äkillisiä toksisuusvaikutuksia keskushermostossa ja sydän- ja verisuonijärjestelmässä. Tällaisia tapauksia ovat erityisesti tahaton anto laskimoon tai injisointi runsasverisuonisille alueille. Bupivakaiinin suuren systeemisen pitoisuuden yhteydessä on raportoitu kammioarytmiaa, kammiovärinää, äkillisiä kardiovaskulaarisia kollapseja ja kuolemia. Vastaavan lääkärin on huolehdittava asianmukaisista varoimista paikallispuudutteen systeemisen toksisuuden estämiseksi (ks. kohta 4.2).

Vaarallisten haittavaikutusten riskin pienentämiseksi on tarkkailtava erityisesti seuraavia potilaita:

- iäkkäiden sekä yleiskunnon heikkojen potilaiden annoksia on pienennettävä suhteessa heidän fyysiseen terveydentilaansa
- potilaat, joilla on osittainen tai täydellinen sydänkatkos, koska paikallispuudutteet voivat lamauttaa johtumista sydänlihaksessa
- potilaat, joilla on pitkälle edennyt maksasairaus tai vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Paikallispuudutteiden toksiset vaikutukset ovat additiivisia, joten niitä on käytettävä varoen. Paikallispuudutteiden systeemiseen toksisuuteen (LAST) liittyviä neurologisia ja kardiovaskulaarisia vaikutuksia on tarkkailtava.

Sydän- ja verisuonijärjestelmä

Kliinisistä tutkimuksista saadut ja epidemiologiset tiedot viittaavat siihen, että joidenkin NSAID-lääkkeiden käyttöön (etenkin suurina annoksina ja pitkäkestoisesti annettuina) saattaa liittyä pieni kohonnut tromboottisten valtimotapahtumien (esimerkiksi sydäninfarktin ja aivohalvauksen) riski. Tietoja ei ole riittävästi, jotta tällainen riski voitaisiin sulkea pois Zynrelef-valmisteen osalta. Zynrelef-valmisteen käyttöä on vältettävä potilailla, joilla on äskettäin ollut sydäninfarkti, ellei hoidosta koituvien hyötyjen odoteta olevan suurempia kuin uusiutuvien tromboottisten sydän- ja verisuonitapahtumien riski.

Zynrelief-hoitoa saa antaa vain huolellisen harkinnan jälkeen potilaille, joilla on hallitsematon hypertensio, sydämen vajaatoiminta, varmistettu iskeeminen sydänsairaus, perifeerinen valtimosairaus ja/tai aivojen verisuonisairaus.

Maha-suolikanava

Maha-suolikanavan verenvuotoja, haavaumia tai perforaatioita, jotka voivat johtaa kuolemaan, on raportoitu kaikkien tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä hoidon eri vaiheissa, eikä niihin ole välttämättä liittynyt ennako-oireita tai aiempia vakavia maha-suolikanavan tapahtumia. Koska Zynrelief sisältää meloksikaamia, joka on tulehduskipulääke, hoitohenkilökunnan on tarkkailtava aktiivisesti mahdollisia ruoansulatuskanavan haavaumien ja verenvuotojen löydöksiä ja oireita. Jos maha-suolikanavassa epäillään vakavaa haittavaikutusta, tilanne on arvioitava ja hoito aloitettava nopeasti.

Maha-suolikanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski kasvaa tulehduskipulääkeannoksen kasvaessa ja on suurempi iäkkäillä sekä potilailla, joilla on aiemmin ollut ruoansulatuskanavan haava. Näille potilaille on harkittava yhdistelmähoitoa suojaavilla lääkkeillä (esim. misoprostoli tai protonipumpun estäjät) samoin kuin potilaille, jotka tarvitsevat samanaikaisesti pienien annoksista asetyylisalisyylihappolääkitystä tai muuta lääkitystä, jonka vaikuttava aine voi lisätä ruoansulatuskanavaan kohdistuvia riskejä (ks. jäljessä sekä kohta 4.5).

Jos potilaalla on ollut aiemmin ruoansulatuskanavaan kohdistuneita haittavaikutuksia ja varsinkin jos kyseessä on iäkäs potilas, häntä on neuvottava ilmoittamaan kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti maha-suolikanavan verenvuodosta).

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti muita lääkkeitä, jotka voivat lisätä haavauman tai verenvuodon riskiä. Tällaisia lääkkeitä ovat mm. hepariini, antikoagulantit (esim. varfariini) ja muut tulehduskipulääkkeet, myös asetyylisalisyylihappo tulehdusta estävinä annoksina (≥ 1 g kerta-annoksena tai ≥ 3 g kokonaisvuorokausiannoksena) (ks. kohta 4.5).

Vakavat ihoreaktiot

Hengenvaarallisia ihoreaktioita (Stevens-Johnsonin oireyhtymä [SJS] ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi [TEN]) on raportoitu meloksikaamin käytön yhteydessä. Potilaille on kerrottava ihoreaktioiden oireista ja heidän tilaansa on seurattava huolellisesti ihoreaktioiden varalta. SJS:n ja TEN:n riski on suurin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Jos potilaalle on meloksikaamin käytön yhteydessä kehittynyt SJS tai TEN, Zynrelief-valmistetta ei saa missään tapauksessa käyttää kyseiselle potilaalle.

Maksan ja munuaisten toiminnan tarkkailu

Meloksikaamin käytön yhteydessä on raportoitu seerumin transaminaasipitoisuuksien satunnaista nousua, seerumin bilirubiinin ja muiden maksan toimintaa kuvaavien parametrien nousua, seerumin kreatiniinin ja veren urean tyypipitoisuuden nousua ja muita laboratoriotulosten poikkeamia. Suurin osa näistä tapauksista on käsittänyt ohimeneviä ja lieviä poikkeavuuksia. Potilaita on tarkkailtava maksan tai munuaisten toiminnan heikkenemiseen viittaavien merkkien varalta.

Munuaistoksisuus ja munuaisten vajaatoiminta

Munuaistoksisuutta on havaittu potilailla, joiden kohdalla munuaisten prostaglandiineilla on kompensatorinen munuaisperfuusiota ylläpitävä vaikutus. Näillä potilailla tulehduskipulääkkeiden käyttö voi annosriippuvaisesti vähentää prostaglandiiniinien muodostusta ja sitä kautta heikentää munuaisten verenvirtausta, mikä saattaa jouduttaa ilmeistä munuaisten dekompensoitua. Tämän reaktion riski on suurin potilailla, joilla on seuraavia sairauksia tai tiloja: munuaisten vajaatoiminta; nefroottinen oireyhtymä; lupus nefropatia; dehydraatio; hypovolemia; sydämen vajaatoiminta; vaikea maksan toimintahäiriö; diureettien, ACE:n estäjien tai angiotensiini-II:n reseptorin salpaajien samanaikainen käyttö. Lisäksi iäkkäät potilaat kuuluvat riskiryhmään.

Munuaisten toimintaa on tarkkailtava potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta, sydämen vajaatoiminta, dehydraatiota tai hypovolemiaa Zynrelef-liuoksen käytön jälkeen.

Potilailla, joilla on entuudestaan munuaissairaus, meloksikaamin vaikutukset munuaisiin saattavat nopeuttaa munuaisten toimintahäiriön etenemistä.

Meloksikaamin käytöstä pitkälle edennyt munuaistautia sairastavilla potilailla kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ei ole saatavissa tietoa. Koska jotkin meloksikaamin metaboliitit erittyvät munuaisteitse, Zynrelef-valmisteen käyttöä ei suositella vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville, dialyysihoitoa saaville potilaille, ellei hoidosta koituvien hyötyjen odoteta olevan suurempia kuin munuaistoiminnan heikkenemisen riski. Zynrelef on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta ja jotka eivät ole dialyysihoidossa (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Koska bupivakaiini metaboloituu maksan kautta, suuria annoksia on annettava varoen potilaille, joilla on jokin maksasairaus. Vaikeaa maksasairautta sairastavilla potilailla on suurempi riski toksisten pitoisuuksien kehittymiseen plasmassa, koska näiden potilaiden elimistö ei pysty metaboloimaan paikallispuudutteita normaalisti. Zynrelef-valmisteen käyttö vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Hyperkalemia

Seerumin kaliumpitoisuuden nousua, myös hyperkalemiaa, on raportoitu meloksikaamin käytön yhteydessä diabeetikoilla ja potilailla, jotka saavat samanaikaisesti muuta, tunnetusti kaliumpitoisuuksia suurentavaa lääkitystä. Zynrelef-valmistetta saa käyttää hyperkalemiapotilailla vain, jos hoidon hyödyt ovat suuremmat kuin riskit.

Kondrolyysi

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu kondrolyysiä potilailla, jotka ovat saaneet leikkauksen jälkeen paikallispuudutetta nivelensisäisesti jatkuvalla infuusiolla. Useimmat raportoidut kondrolyysitapaukset ovat liittyneet olkaniveleen. Syy-seuraussuhdetta ei ole varmistettu, koska asiaan vaikuttaa monta tekijää ja vaikutusmekanismista on tieteellisessä kirjallisuudessa esitetty toisistaan eriäviä näkemyksiä. Nivelensisäistä jatkuvaa Zynrelef-infuusiota pitää välttää.

Haavojen paranemisen heikentyminen

Heikentynyttä haavojen paranemista on havaittu potilailla vaivaisenluun poistoleikkauksen jälkeen (ks. kohta 4.8). Varo käyttämästä liikaa liuosta pieniin, ahtaisiin leikkauskoloihin (ks. kohta 4.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Bupivakaiini

Bupivakaiinia on käytettävä varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti muita paikallispuudutteita tai rakenteeltaan amidityyppisiä paikallispuudutteita muistuttavia aineita, esim. tiettyjä rytmihäiriölääkkeitä kuten lidokaiinia tai meksiletiiniä, koska systeemiset toksiset vaikutukset ovat additiivisia (ks. kohta 4.4).

Meloksikaami

ACE:n estäjät, angiotensiini II:n reseptorin salpaajat

Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää ACE:n estäjien, angiotensiini II:n reseptorin salpaajien tai beetasalpaajien (mukaan lukien propranololin) antihypertensiivistä vaikutusta.

Samanaikainen hoito tulehduskipulääkkeellä ja ACE:n estäjällä tai angiotensiini II:n reseptorin salpaajalla voi iäkkäillä potilailla, nestevajauksesta kärsivillä (mukaan lukien diureettihoitoa saavat) tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla johtaa munuaisten toiminnan heikkenemiseen, myös mahdolliseen äkilliseen munuaisten vajaatoimintaan, joka on yleensä palautuva tila.

ACE:n estäjiä, angiotensiini II:n reseptorin salpaajia tai beetasalpaajia käyttäviä potilaita on tarkkailtava Zynrelef-hoidon jälkeen, jotta voidaan varmistua tavoitellun verenpaineen saavuttamisesta. Iäkkäitä potilaita, nestevajauksesta kärsiviä sekä potilaita, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, on tarkkailtava munuaisten toiminnan huononemisen merkkien varalta (ks. kohta 4.4).

Diureetit

Diureetteja saavilla potilailla nesteenpoiston teho, mukaan lukien antihypertensiiviset vaikutukset, on varmistettava Zynrelef-hoidon jälkeen. Lisäksi heitä on tarkkailtava munuaisten toiminnan huononemisen merkkien varalta.

Litium

Tulehduskipulääkkeiden on raportoitu suurentavan veren litiumpitoisuutta (litiumin munuais erityyksen vähenemisen kautta). Litiumin pitoisuus voi nousta hengenvaaralliseksi. Litiumin käyttöä samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden kanssa ei suositella. Jos Zynrelef-valmisteen käyttö samanaikaisesti litiumin kanssa on välttämätöntä, potilaita on tarkkailtava litiumin toksisuudesta kertovien merkkien varalta Zynrelef-hoidon jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Saatavilla ei ole ihmisillä tehdyistä tutkimuksista saatua tietoa Zynrelef-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille.

Bupivakaiini

On vain vähän tietoja bupivakaiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu poikasten eloonjäännin vähenemistä ja sikiötoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Meloksikaami

Prostaglandiinisynteesin estäminen voi vaikuttaa haitallisesti raskauteen ja/tai alkion ja sikiön kehittymiseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella on viitteitä siitä, että alkuraskauden aikainen prostaglandiinisynteesin estäjän käyttö lisää keskenmenon, sydämen epämuodostuman ja gastroskiisin riskiä. Kardiovaskulaarisen epämuodostuman absoluuttinen riski lisääntyi alle 1 %:sta noin 1,5 prosenttiin. Riskin arvellaan lisääntyvän annoksen ja hoidon keston myötä. Eläimillä prostaglandiinisynteesin estäjän antamisen on osoitettu johtavan lisääntyneisiin alkion menetyksiin ennen implantaatiota ja sen jälkeen ja lisääntyneeseen alkio-sikiö-kuolleisuuteen. Lisäksi eläimillä on raportoitu erilaisten epämuodostumien, kuten kardiovaskulaaristen epämuodostumien, esiintymisen lisääntyneen, kun eläimille on annettu prostaglandiinisynteesin estäjää organogeneettisen vaiheen aikana.

20. raskausviikost alkaen Zynrelef-valmisteen sisältämä meloksikaami voi aiheuttaa sikiön munuaisten toimintahäiriöstä johtuvaa oligohydramnionia. Tätä voi ilmetä pian hoidon jälkeen, ja se on yleensä korjaantuvaa. Lisäksi meloksikaamihoidon jälkeen toisella raskauskolmanneksella on raportoitu ductus arteriosusta, joista suurin osa korjautui hoidon lopettamisen jälkeen. Siksi Zynrelef-valmistetta ei saa antaa ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana, ellei se ole välttämätöntä. Jos nainen käyttää Zynrelef-valmistetta yrittäessään tulla raskaaksi tai raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana, annos on pidettävä mahdollisimman pienenä. Useita päiviä kestävää antenataalista seurantaa oligohydramnionin ja ductus arteriosuksen varalta tulee harkita, kun Zynrelef-valmistelle on altistuttu 20. raskausviikosta alkaen.

Viimeisten kolmen raskauskuukauden aikana kaikki prostaglandiinisynteesin estäjät voivat altistaa sikiön:

- kardiopulmonaariselle toksisuudelle (ductus arteriosuksen ennenaikainen kapeneminen/sulkeutuminen ja pulmonaarinen hypertensio)
- munuaisten toimintahäiriölle (katso edellä olevat tiedot).

Raskauden loppuvaiheessa äidin ja vastasyntyneen:

- mahdolliselle verenvuotoajan pidentymiselle (antiaggregaatiovaikutus, joka voi esiintyä jopa hyvin pienillä annoksilla)
- kohdun supistusten estymiselle johtaen viivästyneeseen tai pitkittyneeseen synnytykseen.

Tästä syystä Zynrelef-valmisteen käyttö on vasta-aiheista viimeisten kolmen raskauskuukauden aikana, koska se sisältää meloksikaamia (ks. kohta 4.3).

Imetys

Bupivakaiini ja meloksikaami erittyvät pieninä määrinä rintamaitoon. Kliinisen tutkimuksen perusteella arvioitu rintamaidon bupivakaiinin ja meloksikaamin keskimääräinen kokonaisannos vastasyntyneelle on bupivakaiinilla noin 0,3 % ja meloksikaamilla 1,0 % äidin painon mukaan määritetystä annoksesta.

Mutta koska Zynrelef-valmisteelle altistumisen vaikutuksia rintaruokintaa saaviin vastasyntyneisiin tai imeväisiin ei tunneta, on päätettävä, aloitetaanko tai lopetetaanko rintaruokinta ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja Zynrelef-hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Tutkimuksia Zynrelef-valmisteen vaikutuksista miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei ole tehty.

Meloksikaamin käyttö saattaa heikentää raskaaksi tuloa yrittävän naisen hedelmällisyyttä. Naisille, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat hedelmättömyystutkimuksissa, Zynrelef-valmistetta pitää käyttää vain, jos hoidon hyödyt ovat suuremmat kuin riskit.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Bupivakaiinilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Zynrelef saattaa hyvin lievästi vaikuttaa henkiseen suorituskkyyn ja koordinaatiokkyyn, vaikka selviä merkkejä keskushermostoon kohdistuvasta toksisuudesta ei olisikaan havaittavissa. Zynrelef saattaa tilapäisesti heikentää liikkumis- ja huomiokkyä.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisin haittavaikutus oli huimaus (15,1 %).

Taulukko 1: Luettelo haittavaikutuksista

Seuraavat haittavaikutukset perustuvat kliinisistä tutkimuksista saatuihin tietoihin. Ne esitetään elinjärjestelmien ja esiintyvyyden mukaan alla olevassa taulukossa 1. Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintyvyyden luokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutukset on lueteltu esiintyvyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Taulukko 1: Zynrelef-valmisteen yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen
Hermosto	Huimaus	Dysgeusia
Sydän		Bradykardia
Verisuonisto		Hypotensio
Iho ja ihonalainen kudος		Ihon epätavallinen haju
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Selluliitti Heikentynyt paraneminen* Paikallinen reaktio Paikallinen turvotus Paikallinen eryteema Perifeerinen turvotus

*Haavojen heikentynyttä paranemista, mm. haavan aukenemista, on havaittu potilailla vaikeaseleluun poistoleikkauksen jälkeen (malli leikkauksissa, jossa on pieni, ahdas kolo, on saatavissa valmisteen antamiseksi tiptottain).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Bupivakaiini

Vahingossa laskimoon injisoitu bupivakaiini voi aiheuttaa välittömiä (muutamassa sekunnissa tai muutamassa minuutissa ilmeneviä) systeemisiä toksisia reaktioita. Yliannostustapauksessa systeeminen toksisuus ilmenee myöhemmin (15-60 minuuttia injektion jälkeen) johtuen paikallisuudutteen pitoisuuden hitaammasta noususta veressä.

Akuutti systeeminen toksisuus

Systeemiset toksiset reaktiot liittyvät lähinnä keskushermostoon sekä sydän- ja verenkiertojärjestelmään.

Keskushermostotoksisuus

Keskushermostotoksisuus ilmenee siten, että oireet ja merkit pahenevat asteittain. Ensimmäisiä oireita ovat yleensä suun ympäröivän parestesia, kielen tunnottomuus, huimaus, liiallinen herkkäkuuloisuus, tinnitus ja näköhäiriöt. Dysartria, lihasnykäykset ja vapina ovat vakavampia oireita, ja ne saattavat edeltää yleisen kouristuksen alkamista. Näitä oireita ei pidä erehtyä luulemaan neuroottiseksi käytökseksi. Niitä saattavat seurata tajuttomuus ja grand mal -kohtaukset, jotka voivat kestää muutamasta sekunnista useaan minuuttiin. Hapenpuutetta ja veren liiallista hiilidioksidipitoisuutta ilmenee nopeasti kouristuksista johtuvan lihastoiminnan lisääntymisen vuoksi. Samalla normaali hengitys häiriintyy ja ilmestien toimintakyky saattaa vaarantua. Vakavissa tapauksissa voi esiintyä jopa apneaa. Asidoosi, hyperkalemia ja hypoksia lisäävät ja pidentävät paikallisuudutteen toksisia vaikutuksia.

Potilas toipuu, kun paikallisuudute poistuu keskushermostosta, metaboloituu ja poistuu elimistöstä. Toipuminen voi olla nopeaa, jos ei ole injisoitu suuria bupivakaiiniannoksia.

Sydän- ja verisuonijärjestelmän toksisuus

Kardiovaskulaarista toksisuutta esiintyy vakavammassa tapauksissa. Sitä edeltävät yleensä keskushermoston myrkytysoireet. Kuitenkin jos potilas on voimakkaasti sedatoitu tai yleisanestesiassa, keskushermoston ennako-oireita ei välttämättä esiinny. Paikallisuudutteen suuret systeemiset pitoisuudet voivat saada aikaan hypotensiota, bradykardiaa, rytmihäiriöitä ja jopa sydänpysähdyksen. Harvinaisissa tapauksissa sydänpysähdyksellä on esiintynyt ilman keskushermoston ennako-oireita.

Akuutin toksisuuden hoitaminen

Jos akuutin systeemisen toksisuuden oireita ilmenee, Zynrelef-valmisteen anto on lopetettava heti.

Toksisuuden ensimmäisen merkin ilmaantuessa on annettava happea.

Ensimmäiseksi kouristusten hoidossa samoin kuin ventilaatiossa tai apnean hoidossa on varmistettava, että hengitystiet pysyvät avoimina. Samanaikaisesti hengitystä on tuettava antamalla happea avustetun tai kontrolloidun ventilaation avulla sekä sellaisella hoidolla, jossa happinaamarin avulla voidaan saada aikaan välitön positiivinen hengitystiepain. Heti kun hengityksen tuki on varmistettu, on arvioitava verenkierron riittävyys muistaen, että kouristuksen hoitoon käytettävät lääkkeet lamaavat laskimoon annettuina joskus verenkiertoa. Jos kouristukset jatkuvat riittävästä hengityksen tuesta huolimatta ja jos verenkierron tilanne sallii, voidaan potilaalle antaa laskimonsisäisesti erittäin lyhytvaikutteista barbituraattia (kuten esimerkiksi tiopentaalia tai tiamylaalia) tai bentsodiatsepiinia (kuten esimerkiksi diatsepaamia) pieninä suurenevina annoksina. Ennen anesteettien käyttöä lääkärin on oltava perehtynyt näiden antikonvulsivisten lääkevalmisteiden ominaisuuksiin ja käyttöön. Heikentyneen verenkierron tukihoitona on ehkä käytettävä laskimonsisäistä nesteytystä ja tarvittaessa vasopressoria potilaan kliinisen tilan mukaisesti (kuten esimerkiksi efedriiniä sydämen supistusvoiman lisäämiseen).

Jos kouristuksia ja heikentynyttä sydämen ja verenkierron toimintaa ei hoideta välittömästi, ne voivat johtaa hypoksiaan, asidoosiin, bradykardiaan, rytmihäiriöihin ja sydänpysähdykseen. Sydänpysähdyksen sattuessa on ryhdyttävä tavanomaisiin elvytystoimenpiteisiin painelupuhalluselvytystä (PPE) käyttäen.

Jos hengitysteiden avoimena pitäminen osoittautuu vaikeaksi tai jos pitempi hengityksen tuki (avustettu tai kontrolloitu) on tarpeen sen jälkeen, kun ensin on annettu happea happinaamarin avulla, voi olla aiheellista käyttää endotrakeaalista intubaatiota, lääkevalmisteita ja lääkärille tuttuja menetelmiä.

Meloksikaami

Meloksikaamin yliannostuksesta on niukasti tietoa.

Tulehduskipulääkkeiden akuutista yliannostuksesta johtuvia oireita ovat yleensä letargia, uneliaisuus, pahoinvointi, oksentelu ja ylävatsakipu. Nämä oireet paranevat yleensä tukihoitolla. Maha-suolikanavan verenvuoto on mahdollista. Anafylaktoidisia reaktioita voi ilmetä yliannostuksen jälkeen.

Zynrelef-valmisteen yliannostuksen jälkeen potilaita on hoidettava oireenmukaisesti ja elintoimintoja tukien.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: anesteetit, paikallispuudutteet (amidit), ATC-koodi: ei ole vielä määritetty

Vaikutusmekanismi

Zynrelef on kiinteäannoksen bupivakaiinia ja meloksikaamia sisältävä depotyhdistelmävalmiste. Sen jälkeen kun Zynrelef on applikoitu leikkausalueelle, valmiste vapauttaa noin 72 tunnin ajan bupivakaiinia ja meloksikaamia, jotka sitten absorboituvat ympäröiviin kudoksiin. Meloksikaamin uskotaan kontrolloivan kudosten tulehdusta, normalisoivan pH:ta ja voimistavan bupivakaiinin vaikutusta, mikä johtaa kivunlievityksen lisääntymiseen.

Bupivakaiini on amidityyppinen paikallispuudute, jolla on sekä anesteettisia että analgeettisia vaikutuksia. Suurilla annoksilla se saa aikaan kirurgisen anestesian, kun taas pienemmillä annoksilla sitä käytettäessä saadaan aikaan sensorinen salpaus (analgesia), johon liittyy vain vähäinen motorinen salpaus.

Meloksikaami on oksikaamiryhmään kuuluva ei-steroidaalinen tulehduskipulääke (NSAID), jolla on tulehdusta estävä, kipua lievittävä ja kuumetta laskeva vaikutus. Sen tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta. Meloksikaami estää prostaglandiinin, jotka ovat tunnettuja tulehduksen välittäjäaineita, biosynteesiä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Bupivakaiini

Bupivakaiini salpaa reversiibelisti impulssien johtumisen hermosyitä pitkin estämällä natriumionien pääsyn hermosyiden solukalvon läpi sisälle soluun. Hermon solukalvon natriumkanavien oletetaan olevan paikallispuudutemolekyylien reseptori.

Paikallispuudutteilla voi olla samanlainen salpaava vaikutus esim. aivojen ja sydänlihaksen impulsseja välittävillä kalvoilla. Jos liikaa vaikuttavaa ainetta joutuu nopeasti verenkiertoon, voi ilmetä toksisia oireita pääasiassa keskushermostossa ja verenkiertoelimistössä.

Keskushermostotoksisuus (ks. kohta 4.9) ilmenee yleensä jo alhaisemmillä plasmapitoisuuksilla ja edeltää yleensä kardiovaskulaarisia vaikutuksia. Paikallispuudutteiden suora vaikutus sydämeen hidastaa johtumista, heikentää sydämen supistusvoimaa ja saattaa aiheuttaa sydänpysähdyksen.

Kliininen teho ja turvallisuus

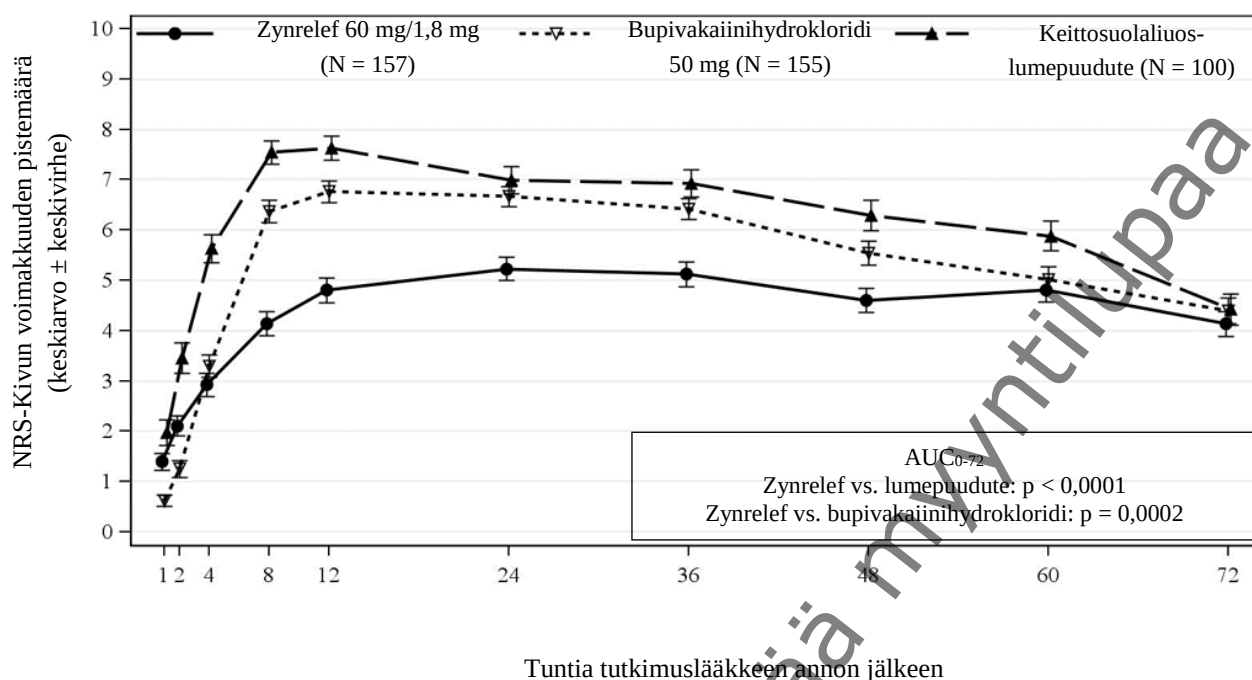
Zynrelef-valmisteen tehoa arvioitiin kahdessa kliinisessä kaksoissokkoutetussa, vaikuttavalla aineella ja lumepuudutteella kontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä monikeskustutkimuksessa.

Tutkimus 301 (vaivaisenluun poistoleikkaus)

Kaikkiaan 412 potilasta, joille tehtiin toispuolinen vaivaisenluun poistoleikkaus (johon sisältyi osteotomia ja kiinnitys lidokaiinin avulla Mayo Block -tekniikalla) satunnaistettiin yhteen seuraavista 3:sta hoitoryhmästä suhteessa 3:3:2 (tässä järjestyksessä): Zynrelef 60 mg/1,8 mg, bupivakaiinihydrokloridi 50 mg tai keittosuolaliuos-lumepuudute. Potilaiden keskimääräinen ikä oli 47 vuotta (vaihteluväli 18 - 77 vuotta). Potilaat olivat pääasiassa naispuolisia (86 %). Zynrelef-valmistetta applikoitiin suoraan leikkausalueelle toimenpiteen lopussa viimeisen huuhtelun ja imun jälkeen mutta ennen haavan sulkemista. Bupivakaiinihydrokloridia annettiin injektiona ja keittosuolaliuos-lumepuudutetta instillaationa. Potilaat arvioivat kivun voimakkuuden numeroasteikolla 0 - 10 (NRS-asteikko, numeric rating scale) 72 tunnin ajan annoksen saamisesta. Leikkauksenjälkeistä ennakolta suunniteltua kivunhoito-ohjelmaa ei ollut. Tarvittaessa potilaat saivat kuitenkin salvage-hoitoa (10 mg oksikodonia suun kautta 4 tunnin välein, 10 mg morfiinia laskimonsisäisesti 2 tunnin välein ja/tai 1 000 mg parasetamolia suun kautta 6 tunnin välein).

Ensisijaisen päätetapahtuman ja kaikkien neljän toissijaisen päätetapahtuman osalta tulokset olivat positiivisia. Zynrelef alensi merkittävästi NRS-A-asteikolla mitatun kivun voimakkuuden keskimääräisiä AUC-arvoja liikkeessä leikkauksenjälkeisten 72 tunnin aikana verrattuna keittosuolaliuos-lumepuudutteeseen (ensisijainen päätetapahtuma) ja bupivakaiinihydrokloridiin (kuva 1). Zynrelef vähensi myös merkittävästi opioidien kulutusta ja lisäsi merkittävästi niiden henkilöiden osuutta, jotka eivät tarvinneet leikkauksenjälkeistä salvage-lääkitystä opioideilla (olivat ”ilman opioideja”) (taulukko 2).

Kuva 1: Kivun keskimääräinen voimakkuus 72 tunnin aikana tutkimuksessa 301 (vaivaisenluun poistoleikkaus)



Taulukko 2: Opioidien käyttö 72 tunnin aikana tutkimuksessa 301 (vaivaisenluun poistoleikkaus)

		Zynrelef 60 mg/1,8 m g (N = 157)	Bupivakaiini- hydrokloridi 50 mg (N = 155)	Keitto- suolaliuos- lumepuudute (N = 100)
Opioidien kokonaiskulutus^a 0-72 tuntia	Mediaani	13	18	25
	p-arvo vs. keittosuolaliuos- lumepuudute	< 0,0001		
	p-arvo vs. bupivakaiinihydrokloridi	0,0022		
Ilman opioideja 0-72 tuntia	n (%)	45 (29 %)	17 (11 %)	2 (2 %)
	p-arvo vs. keittosuolaliuos- lumepuudute	< 0,0001		
	p-arvo vs. bupivakaiinihydrokloridi	0,0001		

^a Laskimoon annettua morfiiniekvivalenttia, mg (IV MME).

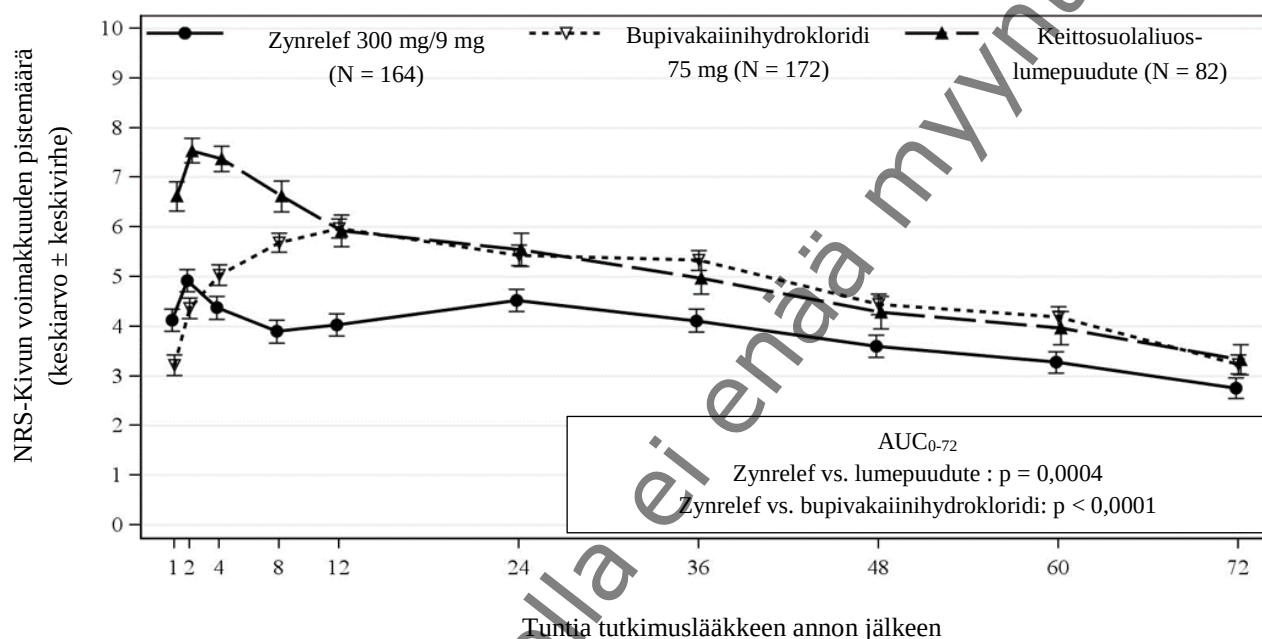
Tutkimus 302 (nivustyrän avoleikkaus)

Kaikkiaan 412 potilasta, joille tehtiin nivustyrän avoleikkaus ja asetettiin verkko yleisanestesiassa, satunnaisesti yhteen seuraavista 3:sta hoitoryhmästä suhteessa 2:2:1 (tässä järjestyksessä): Zynrelef 300 mg/9 mg, bupivakaiinihydrokloridi 75 mg tai keittosuolaliuos-lumepuudute. Potilaiden keskimääräinen ikä oli 49 vuotta (vaihteluväli 18 - 83 vuotta) ja he olivat pääasiassa miespuolisia (94 %). Zynrelef-valmistetta applikoitiin suoraan leikkausalueelle toimenpiteen lopussa kunkin faskiaalisen kerroksen huuhtelun ja imun jälkeen mutta ennen sulkemista. Bupivakaiinihydrokloridia annettiin injektiona ja keittosuolaliuos-lumepuudutetta instillaationa. Potilaat arvioivat kivun voimakkuuden numeroasteikolla 0 - 10 (NRS-asteikko) 72 tunnin ajan annoksen saamisesta. Leikkauksenjälkeistä ennakolta suunniteltua kivunhoito-ohjelmaa ei ollut. Tarvittaessa potilaat saivat

kuitenkin salvage-hoitoa (10 mg oksikodonia suun kautta 4 tunnin välein, 10 mg morfiinia laskimonsisäisesti 2 tunnin välein ja/tai 1 000 mg parasetamolia suun kautta 6 tunnin välein).

Ensisijaisen päätetapahtuman ja kaikkien neljän toissijaisen päätetapahtuman osalta tulokset olivat positiivisia. Zynrelef alensi merkittävästi NRS-A asteikolla mitatun kivun voimakkuuden keskimääräisiä AUC-arvoja liikkeessä leikkauksenjälkeisten 72 tunnin aikana verrattuna keittosuolaliuos-lumepuudutukseen (ensisijainen päätetapahtuma) ja bupivakaiinihydrokloridiin (kuva 2). Zynrelef vähensi myös merkittävästi opioidien kulutusta ja lisäsi merkittävästi niiden potilaiden osuutta, jotka eivät tarvinneet leikkauksenjälkeistä salvage-lääkitystä opioideilla (selviytyivät ”ilman opioideja”) (taulukko 3).

Kuva 2: Keskimääräinen kivun voimakkuus (NRS) 72 tunnin aikana tutkimuksessa 302 (tyräleikkaus)



Taulukko 3: Opioidien käyttö 72 tunnin aikana tutkimuksessa 302 (tyräleikkaus)

		Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 164)	Bupivakaiini - hydrokloridi 75 mg (N = 172)	Keitto- suolaliuos- lumepuudut e (N = 82)
Opioidien kokonaiskulutus^a 0-72 tuntia	Mediaani	0	7	11
	p-arvo vs. keittosuolaliuos- lumepuudute	0,0001		
	p-arvo vs. bupivakaiinihydrokloridi	0,0240		
Ilman opioideja 0-72 tuntia	n (%)	84 (51 %)	69 (40 %)	18 (22 %)
	p-arvo vs. keittosuolaliuos- lumepuudute	< 0,0001		
	p-arvo vs. bupivakaiinihydrokloridi	0,0486		

^a Laskimoon annettua morfiiniekvivalenttia, mg (IV MME).

Leikkaukset, joita ei arvioitu Zynrelef-valmistetta käyttäen

Lääkevalmisteen tehoa ja turvallisuutta suurissa leikkauksissa, kuten vatsa-, verisuoni- ja rintakehäleikkauksissa, ei ole varmistettu (ks. kohdasta 4.4).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Zynrelef-valmisteen käytöstä akuutin leikkauksenjälkeisen kivun hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Zynrelef-valmisteen paikallinen applikointi leikkauskohtaan saa aikaan vaikuttavien aineiden havaittavissa olevat systeemiset pitoisuudet plasmassa: bupivakaiini on havaittavissa 72 tunnin ajan ja meloksikaami 120 tunnin ajan. Bupivakaiinin systeemiset pitoisuudet plasmassa Zynrelef-valmisteen applikoinnin jälkeen korreloivat tehon kanssa.

Imeytyminen

Zynrelef on bupivakaiinin ja meloksikaamin depotlääkemuoto, josta lääkeaineet vapautuvat kudoksiin polymeeripohjaisesta rakenteesta. Zynrelef-kerta-annoksen applikoinnin jälkeen bupivakaiinia ja meloksikaamia vapautuu samanaikaisesti polymeeristä noin 3 vuorokauden ajan.

Zynrelef-valmisteesta saadun bupivakaiinin ja meloksikaamin farmakokineettiset parametrit arvioitiin useiden kirurgisten toimenpiteiden jälkeen.

Kussakin tutkimuksessa edustettuina olleiden Zynrelef-annosten farmakokineettisiä parametrejä kuvaavat luvut esitetään taulukossa 4.

Taulukko 4: Yhteenveto bupivakaiinin ja meloksikaamin farmakokineettistä parametreistä Zynrelef-valmisteen kerta-annosten jälkeen

Vaikuttava aine	Parametri	Vaivaisenluun poistoleikkaus: Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 17)	Tyräleikkaus: Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 16)
Bupivakaiini	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)
Meloksikaami	C _{max} (ng/ml)	25,6 (13,8)	225 (96,3)
	t _{max} (h)	18,02 (8,13-60)	53,72 (24,2-96,02)
	AUC _(0-t) (h×ng/ml)	1 600 (915)	18 600 (7 860)
	AUC _(inf) (h×ng/ml)	1 660 (1 050)	15,500 (NC ^a)

AUC = pitoisuuskäyrän alle jäävä pinta-ala (area under the curve); NC = ei laskettu (not calculated).

Huom! Aritmeettinen keskiarvo (keskihajonta) paitsi t_{max}, jossa kyseessä on mediaani (vaihteluväli). Zynrelef-annokset esitetään muodossa bupivakaiiniannos (mg) / meloksikaamiannos (mg).

^a Lopullisen eliminaatiovaiheen tietoja ei saatu riittävältä määrältä potilaita; keskihajontaa (SD) ei laskettu.

Jakautuminen

Sen jälkeen kun bupivakaiini ja meloksikaami ovat vapautuneet Zynrelef-liuoksesta ja absorboituneet systeemisesti, niiden oletetaan jakautuvan elimistöön samalla tavoin kuin muut

bupivakaiinihydrokloridin liuoslääkemuodot tai meloksikaamin suun kautta otettavat lääkemuo-dot jakautuvat.

Bupivakaiini

Laskimoon annetun bupivakaiinin kokonaispuhdistuma plasmassa on 0,58 l/min, jakautumistilavuus vakaassa tilassa 73 litraa ja erittymissuhde maksan kautta 0,38 eli keskitasoa. Bupivakaiini sitoutuu plasmassa pääasiassa alfa-l-hapon glykoproteiiniin ja plasmaproteiineihin sitoutumisaste on 96 %.

Meloksikaami

Meloksikaami sitoutuu erittäin voimakkaasti plasman proteiineihin, erityisesti albumiiniin (99 %). Meloksikaami kulkeutuu nivelnesteeseen, jossa sen pitoisuus on noin puolet plasmapitoisuudesta. Jakautumistilavuus on pieni, keskimäärin 11 litraa, ja yksilöiden välinen vaihtelu noin 30 - 40 %.

Biotransformaatio

Bupivakaiini

Bupivakaiini metaboloituu lähinnä maksassa, pääasiassa aromaattisen hydroksylaation kautta 4-hydroksibupivakaiiniksi ja N-dealkylaation kautta pipekoloksilididiksi (PPX). Kumpikin metabolia tapahtuu sytokromi P450 (CYP) 3A4:n välityksellä. Bupivakaiinin amon jälkeen PPX:n ja 4-hydroksi-bupivakaiinin pitoisuudet plasmassa ovat pieniä kanta-aineeseen verrattuna. Metaboliittien farmakologinen aktiivisuus on bupivakaiinin aktiivisuutta vähäisempää.

Meloksikaami

Meloksikaami käy läpi laajan biotransformaation maksassa. Virtsasta on tunnistettu neljä meloksikaamin metaboliittia, jotka kaikki ovat farmakodynaamisesti inaktiivisia. Päämetaboliitti 5'-karboksimmeloksikaami (60 % annoksesta) muodostuu välimetaboliitti 5'-hydroksimetyylimeloksikaamin hapettuessa. Myös tätä välimetaboliittia erittyy virtsaan, mutta vähemmän (9 % annoksesta). *In vitro* -tutkimusten mukaan CYP2C9:llä on tärkeä rooli tässä metabolisessa reitissä, kun taas CYP3A4-isonentsyymien osuus on vähäisempi. Potilaan peroksidaasiaktiivisuus vaikuttaa todennäköisesti kahden muun metaboliitin muodostumiseen. Niiden osuudet ovat 16 % ja 4 % annetusta annoksesta.

Eliminaatio

Sen jälkeen kun bupivakaiini ja meloksikaami ovat vapautuneet Zynrelef-liuoksesta ja absorboituneet systeemisesti, niiden oletetaan erittyvän samalla tavoin kuin muut bupivakaiinihydrokloridin liuoslääkemuodot tai meloksikaamin suun kautta otettavat lääkemuo-dot.

Bupivakaiini

Noin 1 % bupivakaiinista erittyy virtsaan muuttumattomana aineena 24 tunnin kuluessa ja noin 5 % erittyy pipekoloksilididinä (PPX). Zynrelef-valmisteen sisältämän bupivakaiinin keskimääräinen näennäinen terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 14 - 15 tuntia.

Meloksikaami

Meloksikaami erittyy pääasiassa metaboliitteina ja sitä esiintyy yhtä paljon virtsassa ja ulosteessa. Alle 5 % vuorokausiannoksesta erittyy muuttumattomana lääkeaineena ulosteen mukana ja vain hyvin vähäisiä määriä kanta-aineesta erittyy virtsan mukana. Zynrelef-valmisteen sisältämän meloksikaamin keskimääräinen näennäinen terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 22 - 25 tuntia.

Kokonaispuhdistuma plasmassa on keskimäärin 8 ml/min.

Erityisryhmät

Sen jälkeen kun bupivakaiini ja meloksikaami ovat vapautuneet Zynrelef-liuoksesta ja absorboituneet systeemisesti, maksa- ja munuaistoiminnan heikkenemisen vaikutukset oletetaan samoiksi kuin muilla bupivakaiinin ja meloksikaamin lääkemuo-doilla.

Maksan/munuaisten vajaatoiminta

Bupivakaiinin puhdistuma tapahtuu lähes kokonaan maksametabolian kautta ja se on herkempi sisäsyntyisten maksaentsyymien toiminnan muutoksille kuin maksaperfuusiolla.

Maksan vajaatoiminta tai lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi meloksikaamin farmakokinetiikkaan. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla suurempi jakautumistilavuus voi nostaa vapaan meloksikaamin pitoisuuksia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Iäkkäät

Meloksikaamin suun kautta annon jälkeen vakaan tilan keskimääräinen plasmapuhdistuma iäkkäillä henkilöillä oli hieman pienempi kuin nuoremmilla henkilöillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleistä toksisuutta ja lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten perusteella Zynrelef-valmiste, bupivakaiinin ja meloksikaamin ei-kliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Meloksikaamin *in vitro*- ja *in vivo*-tutkimuksissa ei ole havaittu näyttöä mutageenisista vaikutuksista. Rotalla ja hiirellä ei ole todettu karsinogeenisia vaikutuksia tavallisesti käytettyjä hoitoannoksia huomattavasti suuremmilla annoksilla. Eläimillä ei ole tehty pitkän aikavälin tutkimuksia Zynrelef-valmisteeseen ja bupivakaiinin mutageenisuuden ja karsinogeenisuuden selvittämiseksi.

Bupivakaiini läpäisee istukan. Lisäntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin jälkeläisten eloonjäännin vähenemistä rotilla ja alkiokuolemia kaneilla bupivakaiiniannoksilla, jotka olivat 1,9- tai 2,1-kertaisia verrattuna ihmiselle suositeltuun Zynrelef-maksimivuorokausiannokseen (määritettynä kehon pinta-alan mukaan käyttäen maksimivuorokausiannostusta 60 kg painavalla henkilöllä). Reesusapinoille tehdyn bupivakaiinitutkimuksen tulokset viittaavat muuttuneeseen postnataaliseen käyttäytymiseen syntymässä tapahtuneen bupivakaiinialtistuksen jälkeen.

Rotilla suun kautta annettulla meloksikaamilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa on havaittu, että ovulaatiot vähenevät, implantaatio heikkenee ja sikiötoksisuus lisääntyy (resorptiot lisääntyvät) emolle toksisilla annoksilla eli 1 mg/kg ja suuremmilla annoksilla. Rotilla ja kaneilla tehdyissä lisääntymistoksisissa tutkimuksissa ei esiintynyt teratogeenisuutta suun kautta annettujen annosten ollessa rotilla suurimmillaan 4 mg/kg ja kaneilla 80 mg/kg. Nämä pitoisuudet, joilla ei havaittu vaikutusta, ylittivät Zynrelef-valmisteeseen sisältämän meloksikaamin maksimivuorokausiannostuksen 7,4- ja 295-kertaisesti (määritettynä kehon pinta-alan mukaan käyttäen maksimivuorokausiannostusta 60 kg painavalla henkilöllä). Sikiötoksisia vaikutuksia on kuvattu raskauden loppuvaiheessa kuten muillakin prostaglandiinisynteesin estäjillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

DETOSU/trieteeniglykoli/trieteeniglykolipolyglykolidikopolymeeri

Triasetiini

Dimetyylisulfoksidi

Maleiinihappo

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa veden, natriumkloridiliuoksen tai muiden lääkevalmisteiden kanssa, sillä tällöin valmiste tulee hyvin viskoosiksi ja sen antaminen vaikeutuu.

Zynrelef-liuosta ei pidä päästää kosketuksiin povidoni-jodiliuoksen kanssa.

6.3 Kestoaika

60 mg/1,8 mg bupivakaiinia/meloksikaamia: 2 vuotta
200 mg/6 mg bupivakaiinia/meloksikaamia: 3 vuotta
400 mg/12 mg bupivakaiinia/meloksikaamia: 3 vuotta
Kestoaika ensimmäisen avaamisen jälkeen: käytettävä välittömästi.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.
Tämän lääkevalmisteen saa valmistella vasta juuri ennen käyttöä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

60 mg bupivakaiinia/1,8 mg meloksikaamia

Yksi 10 ml:n lääkepullo tyyppin 1 lasia, 1 ilmausreiällinen piikki lääkepulloa varten, yksi 3 ml:n luer lock -ruisku ja 1 luer lock -applikaattori.

200 mg bupivakaiinia/6 mg meloksikaamia

Yksi 10 ml:n lääkepullo tyyppin 1 lasia, 1 ilmausreiällinen piikki lääkepulloa varten, yksi 12 ml:n luer lock -ruisku ja 1 luer lock -applikaattori.

400 mg bupivakaiinia/12 mg meloksikaamia

Yksi 20 ml:n lääkepullo tyyppin 1 lasia, 1 ilmausreiällinen piikki lääkepulloa varten, kaksi 12 ml:n luer lock -ruiskua ja 2 luer lock -applikaattoria.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käytä vain kirkasta liuosta, jossa ei näy hiukkasia.

Liuos on kertakäyttöinen. Käyttämätön liuos on hävitettävä.

Zynrelef-lääkepullo on ulkopuoli ei ole steriili. Mikrobikontaminaation välttämiseksi aseptiikkaa on noudatettava tarkasti lääkevalmisteen koko käsittelyn ajan. Kun valmistelu tapahtuu leikkaussalissa, on suositeltavaa, että valmistelun suorittaa 2 henkilön tiimi.

Zynrelef on viskoosi liuos, jonka saa valmistella ja antaa vain Zynrelef-toimenpidepakkauksessa olevia komponentteja käyttäen.

Katso lisätietoja pakkausselosteesta olevista terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetuista käyttöohjeista.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24. syyskuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml depotliuos haavaan
bupivakaiini/meloksikaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml liuosta sisältää 29,25 mg bupivakaiinia ja 0,88 mg meloksikaamia.

Yhden lääkepullan sisältämä annos on 60 mg/1,8 mg bupivakaiinia/meloksikaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää lisäksi seuraavia: DETOSU/trieteeniglykoli/trieteeniglykolipolyglykolidikopolymeeri, triasetiini, dimetyylisulfoksidi, maleiinihappo.

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Depotliuos haavaan

1 x 10 ml:n lääkepullo, 1 ilmausreiällinen piikki lääkepulloa varten, 1 luer lock -ruisku ja 1 luer lock -applikaattori.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Kudosvaurioon, leesioon.
Kertakäyttöinen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

Valmistele juuri ennen käyttöä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Heron Therapeutics, B.V.

Herengracht 500

1017 CB Amsterdam

Alankomaat

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1478/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**INJEKTIOPULLON PAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml depotliuos haavaan
bupivakaiini/meloksikaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml liuosta sisältää 29,25 mg bupivakaiinia ja 0,88 mg meloksikaamia.

Yhden lääkepullon sisältämä annos on 60 mg/1,8 mg bupivakaiinia/meloksikaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Depotliuos haavaan
1 x 10 ml:n lääkepullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Kudosvaurioon, leesioon.
Kertakäyttöinen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
Valmistele juuri ennen käyttöä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Heron Therapeutics, B.V.

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1478/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml depotliuos haavaan
bupivakaiini/meloksikaami
Kudosvaurioon, leesioon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

60 mg/1,8 mg/annos

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml depotliuos haavaan
bupivakaiini/meloksikaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml liuosta sisältää 29,25 mg bupivakaiinia ja 0,88 mg meloksikaamia.

Yhden lääkepullan sisältämä annos on 200 mg/6 mg bupivakaiinia/meloksikaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää lisäksi seuraavia: DETOSU/trieteeniglykoli/trieteeniglykolipolyglykolidikopolymeeri, triasetiini, dimetyylisulfoksidi, maleiinihappo.

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Depotliuos haavaan

1 x 10 ml:n lääkepullo, 1 ilmausreiällinen piikki lääkepulloa varten, 1 luer lock -ruisku ja 1 luer lock -applikaattori.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Kudosvaurioon, leesioon.
Kertakäyttöinen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

Valmistele juuri ennen käyttöä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Heron Therapeutics, B.V.

Herengracht 500

1017 CB Amsterdam

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1478/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**INJEKTIOPULLON PAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml depotliuos haavaan
bupivakaiini/meloksikaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml liuosta sisältää 29,25 mg bupivakaiinia ja 0,88 mg meloksikaamia.

Yhden lääkepullon sisältämä annos on 200 mg/6 mg bupivakaiinia/meloksikaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Depotliuos haavaan
1 x 10 ml:n lääkepullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Kudosvaurioon, leesioon.
Kertakäyttöinen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
Valmistele juuri ennen käyttöä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Heron Therapeutics, B.V.

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1478/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml depotliuos haavaan
bupivakaiini/meloksikaami
Kudosvaurioon, leesioon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

200 mg/6 mg/annos

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml depotliuos haavaan
bupivakaiini/meloksikaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml liuosta sisältää 29,25 mg bupivakaiinia ja 0,88 mg meloksikaamia.

Yhden lääkepulledon sisältämä annos on 400 mg/12 mg bupivakaiinia/meloksikaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää lisäksi seuraavia: DETOSU/trieteeniglykoli/trieteeniglykolipolyglykolidikopolymeeri, triasetiini, dimetyylisulfoksidi, maleiinihappo.

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Depotliuos haavaan

1 x 20 ml:n lääkepullo, 1 ilmausreiällinen piikki lääkepulloa varten, 2 luer lock -ruiskua ja 2 luer lock -applikaattoria.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Kudosvaurioon, leesioon.
Kertakäyttöinen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

Valmistele juuri ennen käyttöä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Heron Therapeutics, B.V.

Herengracht 500

1017 CB Amsterdam

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1478/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**INJEKTIOPULLON PAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml depotliuos haavaan
bupivakaiini/meloksikaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml liuosta sisältää 29,25 mg bupivakaiinia ja 0,88 mg meloksikaamia.

Yhden lääkepullan sisältämä annos on 400 mg/12 mg bupivakaiinia/meloksikaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Depotliuos haavaan
1 x 20 ml:n lääkepullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Kudosvaurioon, leesioon.
Kertakäyttöinen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
Valmistele juuri ennen käyttöä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Heron Therapeutics, B.V.

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1478/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml depotliuos haavaan

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

400 mg/12 mg/annos

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

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

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml depotliuos haavaan

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml depotliuos haavaan

bupivakaiini/meloksikaami

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Zynrelef on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Zynrelefiä
3. Miten sinulle annetaan Zynrelefiä
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zynrelefin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Zynrelef on ja mihin sitä käytetään

Zynrelef sisältää bupivakaiini- ja meloksikaami-nimisiä lääkeaineita.

- Bupivakaiini kuuluu puuduttavien lääkeaineiden ryhmään.
- Meloksikaami kuuluu ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet) ryhmään.

Lääkäri annostelee Zynrelef-liuosta leikkausalueelle leikkauksen aikana.

Zynrelefiä käytetään aikuisille pienten ja keskikokoisten leikkaushaavojen kivunlievitykseen leikkauksen jälkeen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Zynrelefiä

Sinulle ei saa antaa Zynrelefiä:

- jos olet raskaana **viimeisellä raskauskolmanneksella** (30 viikkoa tai pitemmällä); ks. kohta ”raskaus”
- jos olet **allerginen bupivakaiinille** ja/tai **meloksikaamille** tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet **allerginen** muille bupivakaiinin kanssa samaan lääkeaineryhmään kuuluville puudutusaineille (kuten esimerkiksi **lidokaiini, mepivakaiini, prilokaiini, levobupivakaiini ja ropivakaiini**)
- jos **asetyylisalisyylihapon (kivun lievitykseen, kuumeen alentamiseen sekä verihyytymien estämiseen käytetty aine, joita on monissa lääkkeissä) tai jonkin muun ei-steroidaalisen tulehduskipulääkkeen ottamisen jälkeen sinulla on koskaan ilmennyt jokin/joitakin seuraavista oireista:**
 - hengityksen vinkuminen, puristava tunne rinnassa, hengästyminen (astma)
 - nenän tukkeutuminen johtuen nenän seinämän turvotuksesta (nenäpolyypit)
 - ihottumat/nokkosihottuma (urtikaria) tai vakavat ihoreaktiot

- äkillinen ihon tai limakalvojen turvotus, kuten esimerkiksi silmiä ympäröivän ihon, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, mikä saattaa vaikeuttaa hengittämistä (angioneuroottinen turvotus eli angioedeema)
- **sydämen ohitusleikkauksen** (sepelvaltimon ohitusleikkauksen) aikana
- jos sinulla on **vaikea sydämen vajaatoiminta**
- jos sinulla on **vaikea maksasairaus**
- jos sinulla on **vaikea munuaisten vajaatoiminta, johon et saa dialyysihoitoa.**

Jos et ole varma, koskeeko jokin yllämainituista sinua, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Zynrelefiä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Zynrelefiä:

- jos sinulla on sydänsairauksia, aiemmin ollut aivohalvaus tai jos mielestäsi sinulla voi olla näiden riski, sillä Zynrelefin sisältämän meloksikaamin kaltaisiin lääkkeisiin saattaa liittyä pieni sydäninfarktin ("sydänkohtauksen") tai aivohalvauksen riskin lisääntyminen
- jos sinulla on joskus ollut mahalaukun tai maha-suolikanavan verenvuotoa, mahahaava tai mahatulehdus (gastriitti), sillä Zynrelefin sisältämän meloksikaamin kaltaiset lääkkeet voivat pahentaa näitä sairauksia
- jos sinulla ilmenee ihoreaktioiden merkkejä, erityisesti ensimmäisten viikkojen aikana leikkauksen jälkeen. Lääkärisi seuraa tiiviisti ihoreaktioita eikä Zynrelef-valmistetta saa antaa sinulle enää koskaan.
- sinulla on munuaisten vajaatoimintaa tai jokin munuaissairaus
- sinulla on maksan vajaatoimintaa tai jokin maksasairaus
- jos veresi kaliumpitoisuus on kohonnut (hyperkalemia)
- jos olet menossa vaivaisenluun korjausleikkaukseen, koska tämän leikkauksen jälkeen potilaiden haavan paranemisen on havaittu heikentyneen. Lääkärisi täytyy olla selvillä tästä leikkauksesta, jotta hän ei antaisi sinulle liian suurta määrää Zynrelef-valmistetta.

Kondrolyysiä (ruston rikkoutumista) on raportoitu potilailla, jotka ovat leikkauksen jälkeen saaneet paikallispuudutetta (yhtä tämän lääkkeen aineosista) nivelensisäisellä jatkuvalla infuusiolla. Lääkärisi täytyy olla selvillä siitä, että Zynrelef-valmistetta ei ole tarkoitettu annettavaksi nivelensisäisesti.

Jos et ole varma, koskeeko jokin yllä mainituista sinua, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Zynrelefiä.

Lapset ja nuoret

Zynrelefin käyttöä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei suositella.

Muut lääkevalmisteet ja Zynrelef

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä on tärkeää, sillä Zynrelef saattaa haitata joidenkin lääkkeiden vaikutusta.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle varsinkin silloin, jos parhaillaan käytät tai olet käyttänyt jotakin seuraavista lääkkeistä:

- sydämen rytmihäiriöiden (arytmia) hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten esimerkiksi lidokaiini ja meksiletiini.

Lääkärin on saatava tietää näistä lääkkeistä, jotta hän osaisi määrittää sinulle oikeanlaisen Zynrelef-annoksen.

Kerro lääkärille myös, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- sydän- ja munuaissairauksien hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten esimerkiksi ACE:n estäjät,

- angiotensiinireseptorin salpaajat ja beetasalpaajat)
- kaikki diureetit (nesteenoistolääkkeet); jos käytät diureetteja, lääkärin on ehkä tarkkailtava munuaistesi toimintaa
- litium, jota käytetään mielialahäiriöiden hoitoon.

Jos olet epä tietoinen jonkin yllä mainitun lääkkeen suhteen, kysy neuvoa lääkäriltä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Kerro lääkärille välittömästi, jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista. Meloksikaami, joka on toinen Zynrelefin sisältämistä lääkeaineista, voi vaikeuttaa raskaaksi tulemistä. Jos sinulla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai käyt parhaillaan hedelmällisyystutkimuksissa, lääkäri päättää, voidaanko sinulle antaa Zynrelef-valmistetta.

Zynrelef-liuosta ei saa käyttää raskauden viimeisen kolmen kuukauden aikana, koska se voi vahingoittaa syntymätöntä lastasi tai aiheuttaa ongelmia synnytyksessä. Se voi aiheuttaa syntymättömälle lapsellesi munuais- ja sydänongelmia. Se voi vaikuttaa sinun ja vauvasi verenvuototaipumukseen ja aiheuttaa sen, että synnytys viivästyy tai pitkittyy. Zynrelefiä ei saa antaa raskauden ensimmäisen 6 kuukauden aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä ja lääkärin määräämää. Jos tarvitset hoitoa tänä aikana tai yrittäessäsi tulla raskaaksi, on käytettävä pienintä annosta. Jos Zynrelefiä annetaan 20. raskausviikosta alkaen, se voi aiheuttaa syntymättömälle lapsellesi munuaisongelmia, jotka voivat johtaa vauvaa ympäröivän lapsiveden vähäiseen määrään (oligohydramnion) tai verisuonien kapenemiseen (ductus arteriosus) lapsen sydämessä. Jos tarvitset hoitoa, lääkärisi voi suositella lisäseuranta. Zynrelefin käyttöä imetyksen aikana ei suositella.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Zynrelefillä voi olla hyvin lievä vaikutus henkisiin toimintoihin ja koordinaatiokykyyn, ja se voi tilapäisesti heikentää liikkumiskykyäsi ja valppauttasi. Sen jälkeen kun olet saanut Zynrelefiä, älä aja tai käytä työkaluja tai koneita ennen kuin nämä vaikutukset ovat loppuneet.

3. Miten sinulle annetaan Zynrelefiä

Lääkäri laittaa Zynrelef-liuosta leikkauskohtaan leikkauksen aikana. Lääkäri päättää annoksen suuruuden riippuen sinulle tehtävän leikkauksen tyypistä. Jos olet iäkkäämpi, lääkäri saattaa päättää pienentää annosta.

Lääkäri varmistaa, että saat kaikissa vaiheissa oikean annoksen kipua lievittävää lääkettä.

Jos olet saanut liian paljon Zynrelefiä

Zynrelef-liuoksen liiallisesta saannista johtuvat vakavat haittavaikutukset edellyttävät erityishoitoa. Sinua hoitava lääkäri on saanut koulutuksen näiden tilanteiden varalta.

Hakeudu lääkäriin mahdollisimman pian, jos sinulla ilmenee jokin näistä Zynrelefin liiallisen saannin varhaisista oireista:

- huumauksen tai pyöräytyksen tunne
- huulten ja suun ympäristön tunnottomuus
- kielen tunnottomuus
- kuulo-ongelmat
- näköhäiriöt.

Vakavampia Zynrelefin liiallisen saannin haittavaikutuksia ovat muun muassa puheen tuottamisen ongelmat, lihasten nykiminen, vapina, värinä, kouristuskohtaukset ja tajunnanmenetys. Jos sinulla ilmenee jokin näistä, **hakeudu välittömästi lääkäriin.**

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Huomattavia haittavaikutuksia, joiden ilmenemistä on syytä erityisesti tarkkailla:

Zynrelefillä hoidetuilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa raportoituja haittavaikutuksia olivat:

Hyvin yleinen (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä ihmisellä 10:stä):

- huimaus

Yleinen (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä):

- epätavallisen hidas sydämen syke
- matala verenpaine
- epämiellyttävä kehon tuoksu
- ihotulehdus (selluliitti)
- epänormaali paraneminen, mukaan lukien haavan aukeaminen uudelleen, vaivaisenluun leikkausalueella
- turvotus, punoitus, lämpöä tai infektiota leikkausalueella
- säärtien tai käsien turvotus
- muuttunut makuaste.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Zynrelefin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

Yleensä hoitava lääkäri tai sairaalahenkilökunta huolehtii Zynrelef-liuoksen säilyttämisestä. Pakkauksen avaamisen jälkeen he ovat vastuussa lääkkeen laadusta, ellei valmistetta käytetä välittömästi. Lääke on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkas, jos siinä ei käytännössä ole hiukkasia ja jos säilytysastia on vahingoittumaton. Lääkäri hävittää lääkkeen asianmukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zynrelef sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat bupivakaiini ja meloksikaami. Yksi millilitra liuosta sisältää 29,25 mg bupivakaiinia ja 0,88 mg meloksikaamia.
- Zynrelef-depotliuos toimitetaan seuraavina annoksina:
 - 60 mg/1,8 mg bupivakaiinia/meloksikaamia
 - 200 mg/6 mg bupivakaiinia/meloksikaamia

- 400 mg/12 mg bupivakaiinia/meloksikaamia
- Muut aineet ovat DETOSU/trieteeniglykoli/trieteeniglykolipolyglykolidikopolymeeri, triasetiini, dimetyylisulfoksidi ja maleiinihappo.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Zynrelef on depotliuos haavaan, joka annetaan kudonsvaurioon, leesioon (applikoidaan leikkausalueelle). Se on kirkas, kellertävä tai keltainen, liuos.

Jokainen Zynrelef-pakkaus sisältää yhden kertakäyttöisen 10 ml:n tai 20 ml:n lasisen lääkepullon, joka on omassa pakkauksessaan, ja steriilit, yksittäispakatut välineet lääkkeen valmisteluun ja antamiseen:

- 60 mg bupivakaiinia ja 1,8 mg meloksikaamia: yksi 10 ml:n kerta-annoslääkepullo, 1 ilmausreiällinen piikki lääkepulloa varten, yksi 3 ml:n luer lock -ruisku ja 1 luer lock -applikaattori.
- 200 mg bupivakaiinia ja 6 mg meloksikaamia: yksi 10 ml:n kerta-annoslääkepullo, 1 ilmausreiällinen piikki lääkepulloa varten, yksi 12 ml:n luer lock -ruisku ja 1 luer lock -applikaattori.
- 400 mg bupivakaiinia ja 12 mg meloksikaamia: yksi 20 ml:n kerta-annoslääkepullo, 1 ilmausreiällinen piikki lääkepulloa varten, kaksi 12 ml:n luer lock -ruiskua ja 2 luer lock -applikaattoria.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

ZYNRELEF-LIUOKSEN KÄYTTÖOHJEET

1. Zynrelef on tarkoitettu käytettäväksi kerta-annoksena.
2. Zynrelef toimitetaan toimenpidepakkauksessa, joka sisältää kaikki antoon tarvittavat välineet. Pakkauksessa on lasinen kerta-annoslääkepullo ja seuraavat steriilit komponentit: luer lock -ruisku(t), ilmausreiällinen piikki lääkepulloa varten ja luer lock -applikaattori(t).
3. Zynrelef on viskoosi liuos, jonka saa valmistella ja antaa vain Zynrelef-toimenpidepakkauksessa olevia komponentteja käyttäen.
4. Zynrelef-lääkepullon sisältö on steriili. Lääkepullon ulkopuoli ei ole steriili. Mikrobikontaminaation välttämiseksi aseptiikkaa on noudatettava tarkasti lääkevalmisteen koko käsittelyn ajan.

Valmistelu

Zynrelef-liuos on saatavana seuraavissa 3 toimenpidepakkauksessa:

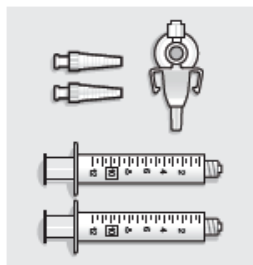
Valmistepakkaus	Ruiskun koko	Ruiskujen määrä	Ruiskuun vedettävä määrä/ruisku ^a	Annettu tilavuus
Liuos, jossa on 60 mg bupivakaiinia ja 1,8 mg meloksikaamia 10 ml:n lääkepullossa	3 ml	1	2,3 ml	2,0 ml
Liuos, jossa on 200 mg bupivakaiinia ja 6 mg meloksikaamia 10 ml:n lääkepullossa	12 ml	1	7 ml	6,7 ml
Liuos, jossa on 400 mg bupivakaiinia ja 12 mg meloksikaamia 20 ml:n lääkepullossa	12 ml	2	7 ml (kaikkiaan 14 ml)	13,5 ml

^a Vedettävä tilavuus sisältää luer lock -applikaattorin hold-up-tilavuuden.

Valmistelu- ja anto-ohjeet

Leikkaussalissa tehtävä valmistelu: on suositeltavaa, että tämän puudutusaineen valmistelun suorittaa 2 henkilön tiimi: **ynsi steriili henkilö** (sininen väri) ja toinen **ei-steriili henkilö** (vihreä väri).

1. Valmistele komponentit



STERIILI

Avaa kaikki komponentit pakkauksistaan ja laske ne steriilille alustalle.
Huom! Valmistele kaikki pakkauksessa oleva(t) ruisku(t).
Älä vaihda mitään komponenteista toiseen.

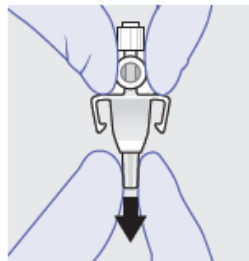
2. Valmistele lääkepullo



EPÄSTERIILI

A) Repäise lääkepullon korkki irti ja aseta se epästeriilille pinnalle.
B) Puhdista lävistyspinta desinfiointipyyhkeellä.
C) Pitele lääkepulloa paikoillaan niin, että steriili henkilö voi työntää lääkepullon ilmausreiällisen piikin turvallisesti pulloon.
Älä poista tulppaa tai yritä kaataa lääkepullostä sen sisältöä.

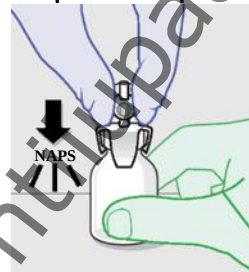
3. Poista suojus



STERIILI

A) Poista sininen suojus lääkepullon ilmausreiällisestä piikistä.
B) Poista luer-korkki.

4. Kiinnitä ilmausreiällinen piikki lääkepulloon



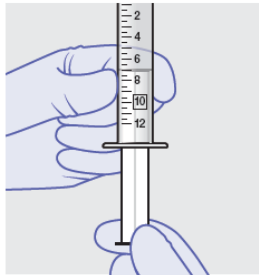
STERIILI

Työnnä piikkiä lävistyspinnan läpi lääkepulloon kunnes se "napsahtaa" paikoilleen.
Pitele lääkepullon ilmausreiällistä piikkiä adapterin kaulasta, jotta lääkepullon ilmausreiällisen piikin ja steriilin henkilön steriiliys säilyy.

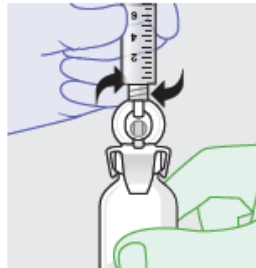
EPÄSTERIILI

Pitele lääkepulloa paikoillaan sillä välin, kun steriili henkilö kiinnittää piikin paikoilleen.
Huom! Tämä on syytä tehdä vakaalla, tasaisella pinnalla.

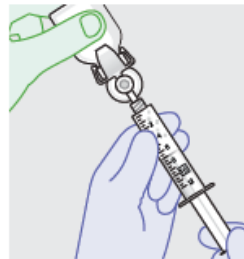
5. Valmistele ruisku



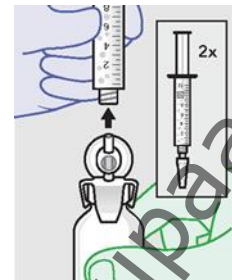
6. Valmistaudu vetämään valmiste ruiskuun



7. Vedä valmiste ruiskuun



8. Kiinnitä luer lock -applikaattori



STERIILI

Täytä ruisku ilmamäärällä, joka vastaa siihen vedettäväksi aikomasi valmisteen määrää. Ruiskussa oleva ilma työnnetään injektio-pulloon vaiheessa 7 sen jälkeen, kun lääkepullo on käännetty toisin päin ja valmiste on täyttänyt lääkepullon kaulan.

STERIILI

Kiinnitä ilmalla täytetty ruisku lääkepullon ilmausreiälliseen piikkiin. *Huom! Vältä työntämisestä tai pumppaamasta männänvartta ylös ja alas missään vaiheessa.*

EPÄSTERIILI

Pitele lääkepulloa paikoillaan kunnes ruisku on kiinnitetty.

STERIILI

- Käännä lääkepullo toisin päin ruiskun avulla.
 - Anna valmisteen täyttää lääkepullon kaulaosaa.
 - Työnnä lääkepulloon ilmaa ja odota, että valmisteesta nousee ilmakupla.
 - Vedä valmiste ruiskuun. On normaalia, että ruiskussa on pieniä ilmakuplia.
- Huom! Valmiste on erittäin paksua. Sen vetäminen voi kestää muutamia minutteja.*

EPÄSTERIILI

Voit auttaa steriiliä henkilöä tarvittaessa kääntämällä epästeriilin lääkepullon ylösalaisin tarvittaessa.

STERIILI

- Aseta lääkepullo takaisin epästeriilille alustalle.
- Poista ruisku lääkepullost ja kiinnitä luer lock -applikaattori.
- Aseta ruisku steriilille pinnalle.
- Tee (tarvittaessa) vaiheet 5-8 uudelleen toista ruiskua käyttäen.

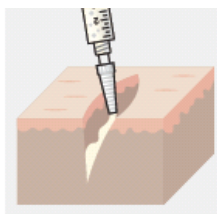
EPÄSTERIILI

Pitele lääkepulloa paikoillaan (jos tarpeen) jotta toinen ruisku saadaan kiinnitettyä lääkepulloon.

Lääkevalmisteen saa valmistella vasta juuri ennen käyttöä. Tätä lääkevalmistetta ei saa valmistella etukäteen ennen käyttöä ja säilyttää sitten käyttöä varten.

Anto-ohjeet – Lue nämä ohjeet ennen kuin käytät tätä lääkettä ensimmäisen kerran. Zynrelef-valmistetta saa antaa vain toimenpidepakkauksessa olevan ruiskun ja luer lock -applikaattorin avulla.

- Zynrelef applikoidaan leikkausalueelle ilman neulaa alueen viimeisen huuhtelun ja imun jälkeen ja ennen ompelua. Jos leikkaus käsittää useita kudokset, Zynrelef-liuosta pitää levittää jokaisen kerroksen viimeisen huuhtelun ja imun jälkeen ennen kuin haava suljetaan.
- Levitä Zynrelef-liuosta ruiskuun kiinnitetyllä luer lock -applikaattorilla leikkausalueen niihin kudoksiin, joissa kipua voi ilmetä.
- Levitä liuosta riittävästi niin että se kattaa kaikki asianosaiset kudokset. Varmista, ettei pieniin koloihin joudu liikaa liuosta, joka voisi haavaa suljettaessa purskahtaa ulos. Pyyhi ylimääräinen Zynrelef-liuos iholta ennen ompelua tai sen aikana.



4. Applikoi Zynrelef-liuosta vain ihoviillon alapuolisiin kudosteroksiin eikä suoraan iholle.
5. Tarvittavan Zynrelef-liuoksen määrä riippuu käsiteltävän kudoksen leikkausalueen koosta. Suurin mahdollinen kokonaisannoksen tilavuus on noin 14 ml. Zynrelef leviää helposti ja kattaa suuren alueen.
6. Zynrelef ei hajota ompeleita. Solmittaessa solmuja monofilamenttilangoilla ompeleen kontakti Zynrelef-liuoksen kanssa voi aiheuttaa solmujen löystymisen tai purkautumisen Zynrelef-liuoksen viskositeetin vuoksi. Minimoi Zynrelef-liuoksen käyttö leikkausviillon alueella ja pyyhi ylimääräinen Zynrelef-liuos iholta ennen ompelua. Monofilamenttilankoja käytettäessä suositellaan kolmen tai useamman solmun käyttöä, jotka päättyvät usean silmukan solmuun (esim. kirurginsolmu). Harkitse punottujen tai väkäslankojen käyttöä ompeleissa, varsinkin syvempiä kerroksia sulkiessa.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE IV
TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET
MYYNTELUPUEN EHTOJEN MUUTTAMISELLE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt bupivakaiinia/meloksikaamia koskevista määrääjain julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Ottaen huomioon bupivakaiinin/meloksikaamin rintaruokinnan aikaista käyttöä koskevat saatavilla olevat tiedot, jotka perustuvat HTX-011-220-tutkimuksen tuloksiin (jotka osoittavat, että bupivakaiinia/meloksikaamia erittyy rintamaitoon 6–8 päivän ajan), ja raskauden aikaiseen käyttöön liittyvät tiedot, jotka perustuvat PRAC:n NSAID-lääkkeitä sisältävien lääkevalmisteiden neuvoihin (EMA/CMDh/642745/2022), PRAC katsoo, että valmistetietoja olisi vahvistettava vastaavasti. Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Bupivakaiinia/meloksikaamia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että bupivakaiinia/meloksikaamia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa