

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml retard sebkezelő oldat
Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml retard sebkezelő oldat
Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml retard sebkezelő oldat

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az oldat 29,25 mg bupivakaint és 0,88 mg meloxikámot tartalmaz milliliterenként.

A Zynrelef retard oldat az alábbi dózisokban kapható:

- 60 mg/1,8 mg bupivakain/meloxikám.
- 200 mg/6 mg bupivakain/meloxikám.
- 400 mg/12 mg bupivakain/meloxikám.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Retard sebkezelő oldat.

Átlátszó, halványsárga vagy sárga viszkózus oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Zynrelef felnőtteknél javallott a kis és közepes méretű műtéti sebekkel összefüggő szomatikus posztoperatív fájdalom kezelésére (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Zynrelefet olyan helyen kell alkalmazni, ahol képzett személyzet és megfelelő felszerelés áll rendelkezésre azoknak a betegeknek az azonnali kezeléséhez, akiknél neurológiai vagy cardialis toxicitás bizonyítékai jelentkeznek.

Adagolás

Az ajánlott dózis a műtéti terület méretétől és a beavatkozás helyén érintett, később esetleg fájdalmat okozó szövet bevonásához szükséges mennyiségtől függ. Biztosítani kell, hogy nem maradt felesleges oldat a műtéti területen, ami kifolyhat a sebzáras során, különösen a kisebb, nehezen elérhető műtéti területeken (lásd 4.4 pont).

A felszívandó mennyiség a Luer-záras adagolóeszköz holttérfogatát is tartalmazza. Az alábbiakban néhány példa látható a felszívandó térfogatra és az alkalmazásra rendelkezésre álló dózisra:

- hallux valgus-műtét – legfeljebb 2,3 ml (60 mg/1,8 mg);
- nyílt lágyéksérvműtét – legfeljebb 10,5 ml (300 mg/9 mg).

A Zynrelef alkalmazandó maximális teljes adagja legfeljebb 400 mg/12 mg (körülbelül 14 ml) lehet.

Más helyi érzéstelenítővel történő együttes alkalmazás

Ha a Zynrelefet más helyi érzéstelenítővel együtt alkalmazzák, figyelembe kell venni a helyi érzéstelenítők 72 órás össz-expozícióját. Összességében, a bupivakain maximális alkalmazott napi adagja nem haladhatja meg a 400 mg-ot.

Különleges betegcsoportok

Idősek (≥ 65 év)

Időseknél az életkoruknak és fizikai állapotuknak megfelelően csökkentett dózist kell alkalmazni. Mivel időseknél csökkenhet a vesefunkció, a dózist ezt figyelembe véve kell kiválasztani.

Vesekárosodás

Az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a Zynrelef adagolását nem szükséges módosítani (lásd 5.2 pont). A Zynrelef alkalmazása a nem dializált súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél ellenjavallott (lásd 4.3 pont), míg a dializált súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a Zynrelef adagolását nem szükséges módosítani. A betegeket monitorozni kell a májfunkció romlásával összefüggő jelek és tünetek tekintetében (lásd 4.4 és 5.2 pont). A Zynrelef a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél ellenjavallott (lásd 4.3 pont).

Gyermekek és serdülők

A Zynrelef biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Intralaesionalis alkalmazásra.

A Zynrelef sebészeti beavatkozások helyén alkalmazandó.

A Zynrelef egyszeri adagban alkalmazandó.

A Zynrelefet kizárólag a műtéti csomagban található steril eszközökkel (szelepes szűrőtüske, fecskendő, Luer-záras adagolóeszköz) szabad előkészíteni és alkalmazni. A teljes használati utasítást az egészségügyi szakembereknek szánt tájékoztató tartalmazza.

A Zynrelefet a műtéti területen kell alkalmazni a végső irrigáció és szívás után, illetve a sebvarrás előtt. Ha több szövetréteg is érintett, az oldatot minden egyes réteg szintjén végzett végső irrigáció és szívás után, a seb zárása előtt kell alkalmazni.

A Zynrelefet nem kell injektálni, hanem tű nélkül kell alkalmazni a bőrbemetszés alatti szövetrétegeken. Az oldatot nem szabad a bőrön alkalmazni. Megfelelő mennyiségű oldatot kell alkalmazni a szövetek bevonásához. Törölje le a Zynrelef felesleges mennyiségét a bőrről a seb lezárása előtt vagy közben.

Monofil varróanyagokkal való csomókötés esetén a Zynreleffal való érintkezés hatására a csomók kilazulhatnak vagy kioldódhatnak a Zynrelef viszkozitása miatt. Minimalizálja a Zynrelef alkalmazását a bemetszés vonala közelében, és a sebvarrás előtt törölje le a bőrről a Zynrelef felesleges mennyiségét. A monofil varratoknál három (3) vagy több csomó ajánlott, amelyek többszörös csomóban (pl. sebési csomó) végződnek. Különösen a mélyebb rétegek zárásánál megfontolandó a sodrott varróanyagok (braided suture) vagy csomó nélküli sebzáró eszköz (barbed suture) alkalmazás.

A gyógyszer alkalmazás előtti előkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Az amid típusú helyi érzéstelenítőkre vagy a nem-szteroid gyulladásgátló készítményekre (NSAID-ok) ismertén túlérzékeny betegek. A meloxicámot tilos azoknak a betegeknek adni, akiknél acetilszalicilsav vagy egyéb NSAID alkalmazását követően az asztma jelei, orrpolip, angioneurotikus ödéma vagy csalánkiütés (urticaria) jelentkezett.
- A terhesség harmadik trimesztere (lásd 4.6 pont).
- Koszorúér-bypass-graft- (CABG) műtét (lásd 4.4 pont).
- Súlyos szívelégtelenség (lásd 4.4 pont).
- Súlyosan károsodott májműködés (lásd 4.4 pont).
- Nem dializált súlyos veseelégtelenség (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A hatásosságot és a biztonságosságot nem igazolták nagyműtétéknél, többek között hasi, érsebészeti és mellkasi műtétek esetén sem (lásd 5.1 pont). Ezt a gyógyszert nem ajánlott nagyműtétéknél alkalmazni.

Helyi érzéstelenítő szisztémás toxicitása (local anaesthetic systemic toxicity, LAST)

A bupivakain alkalmazásával összefüggő súlyos életveszélyes nemkívánatos hatások lehetséges kockázata miatt a bupivakain-tartalmú termékeket olyan helyen kell alkalmazni, ahol képzett személyzet és megfelelő felszerelés áll rendelkezésre azoknak a betegeknek az azonnali kezeléséhez, akiknél neurológiai vagy cardialis toxicitás bizonyítékai jelentkeznek.

A bupivakain akut toxicitást fejthet ki a központi idegrendszerre, illetve a cardiovascularis rendszerre, ha olyan, helyi érzéstelenítéssel járó eljáráshoz alkalmazzák, amely a vér magas hatóanyag-koncentrációjához vezet. Ez különösen igaz véletlen intravasculáris alkalmazás vagy sűrűn erezett területre történő befecskendezés esetén. Ventricularis arrithmiáról, ventricularis fibrillációról, hirtelen cardiovascularis összeomlásról, illetve halálról is beszámoltak nagy szisztémás bupivakain-koncentrációval összefüggésben. A beavatkozást végző orvosnak meg kell tennie a helyi érzéstelenítő szisztémás toxicitásának elkerüléséhez szükséges óvintézkedéseket (lásd 4.2 pont).

A veszélyes mellékhatások kockázatának csökkentése érdekében különleges odafigyelés szükséges az alábbi betegcsoportoknál:

- időseknel vagy rossz általános állapotú betegeknél fizikai állapotuknak megfelelően csökkentett dózist kell alkalmazni;
- részleges vagy teljes szívblokkban szenvedő betegeknél, mivel a lokális anesztetikumok ronthatják a szívízom vezetési idejét;
- előrehaladott májbetegségben vagy súlyos veseműködési zavarban szenvedő betegek.

A helyi érzéstelenítők toxikus hatása additív, és csak kellő körültekintéssel alkalmazhatóak, ideértve a LAST-tal összefüggő neurológiai, illetve cardiovascularis hatások monitorozását is.

Cardiovascularis rendszer

A klinikai vizsgálati és epidemiológiai adatok azt sugalmazzák, hogy egyes NSAID-ok alkalmazása (különösen nagyobb dózisokban és hosszabb időtartamú kezeléseknél) az artériás thrombotikus események (például myocardialis infarktus vagy stroke) kissé megnövekedett kockázatával járhat. Nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy a Zynrelef alkalmazásának ilyen kockázata kizárható legyen. A Zynrelef alkalmazását nemrégiben szívinfarktuson átesett betegeknél kerülni kell, kivéve, ha az előnyök várhatóan meghaladják a rekurrens cardiovascularis trombotikus események kockázatát.

A nem kontrollált hipertenzióban, pangásos szívelégtelenségben, diagnosztizált ischaemiás szívbetegségben, perifériás artériás betegségben és/vagy cerebrovascularis betegségben szenvedő betegek csak gondos mérlegelés után kezelhetők Zynreleffel.

Emésztőrendszer

Minden NSAID-dal összefüggésben, a kezelés minden időszakában jelentettek gastrointestinalis vérzést, fekélyképződést vagy perforációt, melyek halálos kimenetelűek is lehetnek, figyelmeztető tünetekkel, vagy anélkül, függetlenül attól, hogy a beteg anamnézisében fordult-e elő korábban súlyos gastrointestinalis esemény. Mivel a Zynrelef meloxicámot, vagyis egy NSAID-ot tartalmaz, az egészségügyi szakembereknek fokozottan kell figyelniük a gastrointestinalis fekély és vérzés jeleit, tüneteit. Ha fennáll a súlyos gastrointestinalis mellékhatás gyanúja, a beteget a lehető legrövidebb időn belül ki kell vizsgálni, és meg kell kezdeni a kezelést.

A gastrointestinalis vérzés, fekélyképződés vagy perforáció kockázata nagyobb magasabb NSAID-adagok esetében, olyan betegeknél, akik anamnézisében már előfordult fekély, valamint időseknél. Ezeknél a betegeknél megfontolandó a protektív kombinációs terápia (pl. misoprosztol vagy protonpumpa-gátlók) alkalmazása, valamint azoknál a betegeknél is, akik egyidejűleg alacsony dózisu acetilsalicilsav-kezelést vagy olyan más gyógyszerrel való kezelést igényelnek, melyek valószínűsíthetően növelik a gastrointestinalis kockázatot (lásd alább és 4.5 pont).

Azoknál a betegeknél, akik anamnézisében gastrointestinalis toxicitás fordult elő, különösen, ha idősekről van szó, bármilyen szokatlan hasi tünetet (különösen a gastrointestinalis vérzéseket) jelenteni kell.

Kellő körültekintés tanácsos azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg olyan gyógyszereket szednek, melyek növelhetik a fekélyképződés vagy a vérzés kockázatát, mint például heparin, vérárvadásgátlók (pl. warfarin), egyéb NSAID-ok, mint például a gyulladáscsökkentő dózisban (egyetlen ≥ 1 g-os adagban vagy naponta összesen ≥ 3 g-os mennyiségben) alkalmazott acetilsalicilsav (lásd 4.5 pont).

Súlyos bőrreakciók

Életveszélyes bőrreakciók (Stevens-Johnson-szindróma [SJS] és toxikus epidermalis necrolysis [TEN]) előfordulásáról számoltak be a meloxicám alkalmazásakor. A betegeket fel kell világosítani a jelekről és tünetekről, és szorosan monitorozni kell a bőrreakciók tekintetében. A SJS, illetve a TEN előfordulásának kockázata a kezelés első heteiben a legnagyobb. Ha a betegnél SJS vagy TEN alakul ki a meloxicám alkalmazásakor, a Zynrelef-kezelést nem szabad többet alkalmazni az adott betegnél.

A máj- és vesefunkció monitorozása

A meloxicámmal összefüggésben a szérumsztranszaminázszintjeinek esetenkénti megemelkedéséről, a szérumbilirubinszint vagy más májfunkciós paraméterek emelkedéséről, továbbá a szérumsz- kreatininszint és a vér-karbamid-nitrogénszint emelkedéséről, valamint más laboratóriumi értékek eltéréseiről is beszámoltak. Ezek többsége átmeneti, enyhe rendellenesség volt. A betegeknél monitorozni kell a máj- vagy vesefunkció romlására utaló jeleket.

Vesetoxicitás és vesekárosodás

Vesetoxicitás volt megfigyelhető azoknál a betegeknél, akiknél a renális prosztata-glandinoknak kompenzáló szerepük van a vese perfúziójának fenntartásában. Ezeknél a betegeknél egy NSAID alkalmazása a prosztata-glandinok képződés dózisfüggő csökkenését okozhatja, másodlagosan pedig a vese véráramlásának csökkenését, ami nyilvánvaló vesedekompenzációt vált ki. A veseműködési zavarban, nephrosis szindrómában, lupus nephropathiában, dehidratációban, hypovolaemiában, szívelégtelenségben, súlyos májműködési zavarban szenvedő betegek vannak a legnagyobb kockázatnak kitéve ezen reakció kialakulásának szempontjából, továbbá azok, akik vizelethajtót, angiotenzinkonvertálóenzim- (ACE) gátlót vagy angiotenzin-II-antagonistát szednek, valamint az idősek.

A vese- vagy májkárosodásban, szívelégtelenségben, dehidratációban vagy hypovolaemiában szenvedő betegeknél monitorozni kell a vesefunkciót a Zynrelef alkalmazása után.

A meloxicám renális hatásai gyorsíthatják a veseműködési zavar progresszióját a meglévő vesebetegségben szenvedő betegeknél.

Nem állnak rendelkezésre kontrollált klinikai vizsgálatokból származó adatok a meloxicám előrehaladott vesebetegségben szenvedő betegeknél történő alkalmazásáról. Mivel a meloxicám néhány metabolitja a vesén keresztül ürül ki, a Zynrelef nem ajánlott a súlyos vesekárosodásban szenvedő, dializált betegeknél, kivéve, ha az előnyök várhatóan meghaladják a veseműködés romlásának kockázatát. A Zynrelef ellenjavallott nem dializált súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont).

Májkárosodás

Mivel a bupivakain a májban metabolizálódik, nagy dózisban csak kellő körültekintéssel alkalmazható májbetegknél. Mivel nem képesek a lokális érzéstelenítők normális metabolizálására, a súlyos májbetegségben szenvedő betegeknél nagyobb a toxikus plazmakoncentráció kialakulásának kockázata. A Zynrelef alkalmazása a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél ellenjavallott (lásd 4.3 pont).

Hyperkalaemia

A meloxicámmal összefüggésben a szérum-káliumkoncentráció növekedéséről, beleértve a hyperkalaemiát is, számoltak be a diabeteses betegeknél, illetve azoknál, akik ismertén a káliumkoncentráció növekedéséhez vezető gyógyszerrel végzett egyidejű kezelést kapnak. A Zynrelef csak abban az esetben alkalmazható hyperkalaemiás betegeknél, ha az előnyök meghaladják a kockázatokat.

Chondrolysis

A posztoperatív folyamatos infúzióban adagolt intraartikuláris helyi érzéstelenítőkkel kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően chondrolysis eseteit jelentették. A jelentett esetek többségénél a chondrolysis a vállízületet érintette. Több hozzájáruló tényező és a tudományos szakirodalomban a hatásmechanizmussal kapcsolatban azonosítható ellentmondások miatt nem sikerült ok-okozati összefüggést megállapítani. A Zynrelef folyamatos intraartikuláris infúziós alkalmazása kerülendő.

Sebgyógyulási zavar

A sebgyógyulás zavarát figyelték meg a hallux valgus-műtéten átesett betegeknél (lásd 4.8 pont). Kisebb, nehezen elérhető műtéti területek esetén biztosítani kell, hogy nem maradt felesleges oldat a műtéti területen (lásd 4.2 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Bupivakain

A bupivakain csak kellő körültekintéssel alkalmazható más helyi érzéstelenítőkkel vagy az amid típusú helyi érzéstelenítőkkel rokon szerkezetű hatóanyagokkal (pl.: antiaritmiás szerekkel, mint például lidokain, mexiletin) kezelt betegeknél, mert a szisztémás toxikus hatások összeadódnak (lásd 4.4 pont).

Meloxicám

ACE-gátlók, angiotenzin-II-antagonisták

A NSAID-ok csökkenthetik az ACE-gátlók, angiotenzin-II-antagonisták vagy béta-blokkolók (többek között a propranolol) vérnyomáscsökkentő hatását.

Idős, volumenhiányos betegeknél (köztük a diuretikus kezelést kapó betegek) és vesekárosodásban szenvedő betegeknél a NSAID-ok ACE-gátlókkal vagy angiotenzin-II-antagonistákkal történő együttes alkalmazása a vesefunkció romlását okozhatja, az esetleges – általában reverzibilis – akut veseelégtelenséget is beleértve.

Az ACE-gátlókkal, angiotenzin-II antagonistákkal vagy béta-blokkolókkal kezelt betegeket monitorozni kell a Zynrelef-kezelés után a kívánt vérnyomás elérése érdekében. Az idős, volumenhiányos vagy vesekárosodásban szenvedő betegeket monitorozni kell a vesefunkció további romlására utaló jelek tekintetében (lásd 4.4 pont).

Diuretikumok

A diuretikumokkal kezelt betegeket a Zynrelef-kezelés után monitorozni kell a vesefunkció további romlására utaló jelek tekintetében a vízajtó hatásosságának biztosítása mellett, ideértve a vérnyomáscsökkentő hatást is.

Lítium

A NSAID-ok növelik a vér lítium-koncentrációját (a lítium renális kiválasztásának csökkenése miatt), amely toxikus koncentrációt érhet el. A lítium és NSAID-ok együttes alkalmazása nem ajánlott. Ha a Zynrelefet lítiummal egyidejűleg kell alkalmazni, a betegeket a Zynrelef-kezelést követően monitorozni kell a lítium-toxicitásra utaló jelek tekintetében.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nem állnak rendelkezésre adatok a Zynrelef terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan.

Bupivakain

A bupivakain terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Állatkísérletekben az utódok csökkent túlélését és embriotoxikus hatást mutattak ki (lásd 5.3 pont).

Meloxikám

A proszttaglandinszintézis gátlása károsan befolyásolhatja a terhességet és/vagy az embrió, illetve a magzat fejlődését. Epidemiológiai vizsgálatok adatai arra utalnak, hogy a proszttaglandinszintézis-gátlók alkalmazása a terhesség korai szakaszában megnöveli a vetélés és a szívfejlődési rendellenességek, valamint a hasfalzáródási rendellenesség (gastroschisis) kialakulásának kockázatát. A cardiovascularis fejlődési rendellenességek abszolút kockázata kevesebb, mint 1%-ról körülbelül 1,5%-ra emelkedett. A kockázat az alkalmazott adag nagyságával és a kezelés időtartamával valószínűleg növekszik. Proszttaglandinszintézis-gátlók állatoknál történő alkalmazásakor növekedett a beágyazódás előtti és utáni veszteség, valamint az embriofoetalis letalitás. Ráadásul egyes – többek között cardiovascularis – fejlődési rendellenességek előfordulási gyakoriságának növekedéséről számoltak be állatokban a proszttaglandinszintézis-gátlók szervfejlődési időszakban történő alkalmazásakor.

A terhesség 20. hetétől kezdődően a Zynrelefben található meloxikám alkalmazása a magzati veseműködési zavarból eredő oligohydramniont okozhat. Ez röviddel a kezelés után jelentkezhet, és általában reverzibilis. Ezen felül – a második trimeszterben végzett meloxikám-kezelést követően – ductus arteriosus-szűkületről is beszámoltak, mely a legtöbb esetben a kezelés leállítását követően helyreállt. Emiatt a terhesség első és második trimeszterében a Zynrelef nem alkalmazható, hacsak nem feltétlenül szükséges. Ha a Zynrelefet terhességet tervező nőnél alkalmazzák, vagy a terhesség első és második trimeszterében van rá szükség, a lehető legkisebb dózist kell alkalmazni. Megfontolandó az oligohydramnion és a ductus arteriosus-szűkület több napon át tartó antenatalis monitorozása, ha a Zynrelef-kezelés a 20. terhességi hét után történt.

A terhesség harmadik trimeszterében alkalmazott bármely prosztaglandinszintézis-gátló a következő hatásokat fejtheti ki a magzatra:

- cardiopulmonalis toxicitás (a ductus arteriosus korai szűkületéhez/elzáródásához és pulmonalis hypertensiohoz vezethet),
- vesekárosodás (lásd fent).

A terhesség végén az anyára és az újszülöttre a következő hatásokat fejtheti ki:

- a vérzési idő esetleges meghosszabbodása, mely a thrombocytaaggregáció gátlására vezethető vissza, és ami már nagyon kis dózisok esetén is előfordulhat;
- gátolhatja a méh összehúzódását, ezáltal késleltetheti vagy elnyújthatja a vajúrást.

Következésképpen, a meloxicám hatóanyag miatt a Zynrelef ellenjavallt a terhesség harmadik trimeszterében (lásd 4.3 pont).

Szoptatás

A bupivakain és a meloxicám kis mennyiségben kiválasztódik a humán anyatejbe. Egy klinikai vizsgálat alapján a csecsemőknél az anyatejből származó becsült átlagos összdózis az anyai testtömegre korrigált dózissal körülbelül 0,3% -a lenne a bupivakain, illetve 1,0% -a lenne a meloxicám esetében.

Azonban, mivel a Zynrelef expozíció szoptatott újszülöttre/csecsemőre gyakorolt hatásai nem ismertek, el kell dönten, hogy a szoptatást megkezdjük vagy felfüggesztjük, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a Zynrelef-kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Mindaddig nem végeztek a Zynrelef férfi vagy női termékenységre kifejtett hatását értékelő vizsgálatokat.

A meloxicám alkalmazása hátrányosan befolyásolhatja a fertilitást azon nőknél, akik teherbe kívánnak esni. Azoknál a nőknél, akik nehezen esnek teherbe, illetve akik terméketlenségük miatt kivizsgáláson esnek át, a Zynrelef csak abban az esetben alkalmazható, ha az előnyök meghaladják a kockázatokat.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A bupivakain csak kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Zynrelef nagyon enyhe hatást fejthet ki a mentális működésre és a koordinációra még nyilvánvaló központi idegrendszeri (KIR) toxicitás hiányában is, és átmenetileg károsíthatják a mozgást és az éberséget.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatás a szédülés volt (15,1%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások alábbi, szervrendszerenkénti és gyakoriság szerinti felsorolása (1. táblázat) a klinikai vizsgálatokból származó adatokon alapul. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások súlyosság szerint csökkenő sorrendben kerülnek megadásra. A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$).

1. táblázat: A Zynreleffel jelentett mellékhatások

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés	Dysgeusia
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Bradycardia
Érbetegségek és tünetek		Hypotensio
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		A bőr szokatlan szaga
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Cellulitis Lassú gyógyulás* Lokális reakció Lokális duzzanat Lokális erythema Perifériás duzzanat

* Lassú sebgyógyulást, többek között sebszétválást figyeltek meg a hallux valgus-műtéten átesett betegek esetében (ez a beavatkozás tipikusan az a műtétfajta, amelynek során nehezen elérhető, kis területen kell alkalmazni a készítményt).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Bupivakain

A véletlenül intravascularisan beadott bupivakain okozhat azonnali (másodperctől néhány percig terjedő idő alatt kialakuló) szisztémás toxikus reakciókat. Túlادagolás esetén a szisztémás toxicitás később jelentkezik (15–60 perccel az alkalmazás után), mivel a helyi érzéstelenítő koncentrációja a vérben lassabban növekedik.

Akut szisztémás toxicitás

A szisztémás toxikus reakciók főként a központi idegrendszert (KIR) és a cardiovascularis rendszert érintik.

Központi idegrendszeri toxicitás

A KIR-toxicitás dóziszfüggő és fokozatosan súlyosbodó tünetek és jelek jellemzik. Kezdeti tünetei általában a száj körüli paraesthesia, a nyelv érzéketlensége, szédülés, hallási túlérzékenység, fülzúgás és látászavarok. A dysarthria, az izomrángások vagy tremorok súlyosabbak, és megelőzik a generalizált göreszrohamok kialakulását. Ezeket a jelek nem tévesztendő össze a neurotikus viselkedéssel. Ezeket az előjeleket eszméletvesztés és grand mal roham követheti, ami néhány másodperctől több percig is tarthat. A göreszöket követően igen gyorsan hypoxia és hypercapnia léphet fel a fokozott izomaktivitás következtében, valamint a göreszök légzésre gyakorolt hatása, és a légutak esetleges elzáródása miatt. Súlyos esetekben apnoe is felléphet. Az acidózis, hyperkalaemia, és a hypoxia fokozza a helyi érzéstelenítők toxikus hatását.

Gyógyuláshoz a helyi érzéstelenítő központi idegrendszerből való redistribúciója és az azt követő metabolizmus és kiválasztás vezet. A felépülés gyors lehet, kivéve, ha a bupivakain nagy mennyiségben került alkalmazásra.

Cardiovascularis toxicitás

Cardiovascularis toxicitás súlyos esetekben fordul elő, és megjelenését általában megelőzik a központi idegrendszeri toxicitás jelei. Erősen szedált vagy általános érzéstelenítőt kapott betegeknél a bevezető KIR-tünetek hiányozhatnak. A helyi érzéstelenítők magas szisztémás koncentrációinak

eredményeképpen hypotensio, bradycardia, arrhythmia, sőt, szívmegállás is kialakulhat, bár ritka esetekben megfigyelték szívmegállást előzetes KIR-tünetek jelentkezése nélkül is.

Az akut toxicitás kezelése

Ha akut szisztémás toxicitás tünetei jelentkeznek, a Zynrelef alkalmazását azonnal le kell állítani.

A toxicitás első jelénél oxigént kell adni.

Az első lépés a görcsök kezelésében, valamint lélegeztetés vagy apnoe esetén, a beteg légútjainak azonnali biztosítása, támogatott vagy szabályozott lélegeztetés biztosítása oxigénnel és egy olyan adagolórendszer segítségével, amely azonnali pozitív nyomást hoz létre a maszkon keresztül. Közvetlenül a lélegeztetés bevezetése után meg kell vizsgálni, hogy megfelelő-e a keringés, figyelembe véve, hogy a görcsök kezelésére intravénásan alkalmazott gyógyszerek néha a keringés depressziójához vezethetnek. Amennyiben a görcsök a megfelelő támogatott lélegeztetés ellenére fennmaradnak, és ha a keringési rendszer állapota megengedi, kis lépésekben növelt adagokban ultrarövid hatástartamú barbiturát (pl. tiopentál vagy tiamilál) vagy benzodiazepin (pl. diazepam) adható intravénásan. Az orvosnak tisztában kell lennie az említett antikonvulzív gyógyszerek alkalmazásával az érzéstelenítők alkalmazása előtt. A keringési depresszió támogató kezelése intravénás folyadékpótlást és, ha szükséges, a klinikai helyzetben megfelelő vazopresszor alkalmazását teheti szükségessé (pl. efedrin a szívösszehúzódások erejének növelése céljából).

Azonnali kezelés hiányában mind a görcsök, mind a cardiovascularis depresszió hypoxiához, acidózishoz, bradycardiához, szívritmuszavarhoz és szívmegálláshoz vezethetnek. Szívmegállás esetén standard cardiopulmonalis újraélesztést kell végezni.

Az oxigén maszkon keresztül történő kezdeti alkalmazását követően endotrachealis intubáció, gyógyszerek és az orvos által ismert eljárások alkalmazhatók, ha nehézségek adódnak a beteg légútjainak biztosításában, vagy ha hosszú távú (támogatott vagy szabályozott) lélegeztetésre van szükség.

Meloxicám

Csupán kevés adat áll rendelkezésre a meloxicám-túladagolással kapcsolatban.

Az akut NSAID-túladagolás tünetei általában kimerülnek a letargiában, aluszékonyságban, hányingerben, hányásban és epigastriális fájdalomban. Ezek a tünetek szupportív kezelés mellett általában reverzibilisek. Jelentkezhet gastrointestinalis vérzés. Túladagolás esetén anafilaktoid reakciók is előfordulhatnak.

A betegeket tüneti és támogató kezelésben kell részesíteni Zynrelef-túladagolást követően.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterapiás csoport: Anesztetikumok, helyi érzéstelenítők (amidok), ATC-kód: még nincs meghatározva

Hatásmechanizmus

A Zynrelef a bupivakain és a meloxicám fix dóziszú, retard kombinációja. A Zynrelef műtéti területen történő alkalmazásától számított 72 órán keresztül bupivakaint és meloxicámot szabadít fel, amely később felszívódik a környező szövetekben. A meloxicám feltételezhetően mérsékli a szövetek gyulladását, ezáltal normalizálja a pH-t, és felerősíti a bupivakain hatását, ami a fájdalomcsillapító hatás növekedéséhez vezet.

A bupivakain amid típusú helyi érzéstelenítő, amely mind érzéstelenítő, mind fájdalomcsillapító hatással rendelkezik. Nagy dózisban műtéti érzéstelenítést, míg kisebb dózisban szenzoros blokkot (fájdalomcsillapítás) hoz létre, amely kevésbé erőteljes motoros blokkal jár együtt.

A meloxicám nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszer (NSAID), az oxikám csoport tagja, mely gyulladásgátló, fájdalomcsillapító és lázcsillapító tulajdonsággal rendelkezik. Pontos hatásmechanizmusa egyelőre nem ismert. A meloxicám gátolja a prosztaglandinok (melyek ismert gyulladáshoz vezető mediátorok) bioszintézisét.

Farmakodinámiás hatások

Bupivakain

A bupivakain a nátriumionok idegsejtmembránon keresztül történő beáramlásának megakadályozásával reverzibilisen blokkolja az idegrostok mentén történő ingerületvezetést. A helyi érzéstelenítő-molekulák receptorának az idegsejtmembrán nátriumcsatornáit tekintik.

A helyi érzéstelenítő gyógyszerek hasonló hatásokat fejthetnek ki az agy és a szívizomzat ingerelhető membránjaira is. Ha a hatóanyag nagy mennyiségben bejut a szisztémás keringésbe, toxicitási tünetek és jelek jelennek meg, amelyek elsősorban a központi idegrendszerből, illetve a cardiovascularis rendszerből származnak.

A központi idegrendszeri toxicitás (lásd 4.9 pont) általában megelőzi a cardiovascularis hatásokat, mivel a központi idegrendszeri toxicitás alacsonyabb plazmakoncentráció esetén fordul elő. A helyi érzéstelenítők szívre kifejtett közvetlen hatásai közé tartoznak az ingerületvezetés lassulása, a negatív inotrop hatások és végül a szívmegállás.

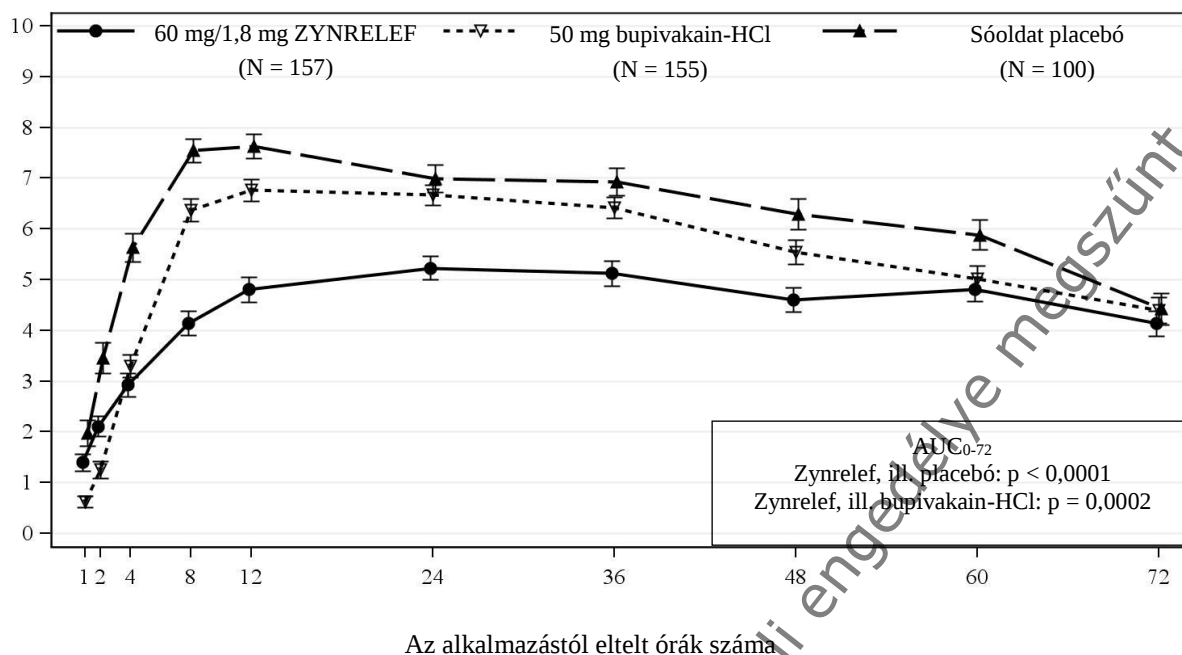
Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Zynrelef hatásosságának értékelésére 2 multicentrikus, kettős vak, párhuzamos csoportos, hatóanyaggal és placebóval kontrollált klinikai vizsgálatban került sor.

301-es vizsgálat (hallux valgus-műtét)

Összesen 412, lidokain Mayo-blokkal végzett osteotomiával és rögzítéssel végzett egyoldalú hallux valgus-műtéten áteső beteget véletlenszerűen a következő 3 kezelési csoport egyikébe soroltak 3:3:2-höz arányban: 60 mg/1,8 mg Zynrelef, 50 mg bupivakain-hidroklorid vagy sóoldat placebó. A betegek átlagos életkora 47 év volt (tartomány: 18–77 év), és a betegek többsége nő volt (86%). A Zynrelefet közvetlenül a műtét területén alkalmazták a beavatkozás végén, a végső irrigáció és szívás után, a sebvarrás előtt. A bupivakain-hidrokloridot injekció, míg a sóoldat placebót becsipegetetés útján alkalmazták. A fájdalom intenzitását a betegeknek 0–10 közötti numerikus skálán (*numeric rating scale*, NRS) kellett értékelniük a műtétet követő 72 óra során. A terv szerint a műtétet követően nem alkalmaztak fájdalomcsillapító kezelést, mindemellett a betegeknek megengedték, hogy szükség szerint kiegészítő gyógyszert alkalmazzanak (4 óránként 10 mg *per os* oxikodon, 2 óránként 10 mg *iv.* morfin és/vagy 6 óránként 1000 mg *per os* paracetamol).

Az elsődleges végpont és a 4 kulcsfontosságú másodlagos végpont eredményei pozitívak voltak. A Zynrelef jelentősen csökkentette a műtétet követő 72 óra során az NRS-A aktivitásskálán kapott fájdalomintenzitási pontszám átlagos AUC-ját mind a sóoldat placebóhoz (elsődleges végpont), mind a bupivakain-HCl-hoz képest (1. ábra). A Zynrelef az opioidfogyasztást is jelentősen csökkentette; számottevően növelte azon betegek arányát, akiknek nem volt szükségük kiegészítő opioid gyógyszerre („opioidot nem igénylő”) (2. táblázat).

1. ábra: A fájdalom átlagos intenzitása 72 órán keresztül a 301-es vizsgálatban (hallux valgus-műtét)**2. táblázat: Opioidhasználat 72 órán keresztül a 301-es vizsgálatban (hallux valgus-műtét)**

		Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 157)	Bupivakain- hidroklorid 50 mg (N = 155)	Sóoldat placebó (N = 100)
Opioidfogyasztás összesen^a 0–72 óra	Medián	13	18	25
	p-érték a sóoldat placebohoz viszonyítva	< 0,0001		
	p-érték a bupivakain- hidrokloridhoz viszonyítva	0,0022		
Opioidot nem igénylők száma 0–72 óra	n (%)	45 (29%)	17 (11%)	2 (2%)
	p-érték a sóoldat placebohoz viszonyítva	< 0,0001		
	p-érték a bupivakain- hidrokloridhoz viszonyítva	0,0001		

^a Az alkalmazott adag ekvivalens intravénás morfin mennyisége milligrammban (*morphine milligram equivalent*, iv. MME).

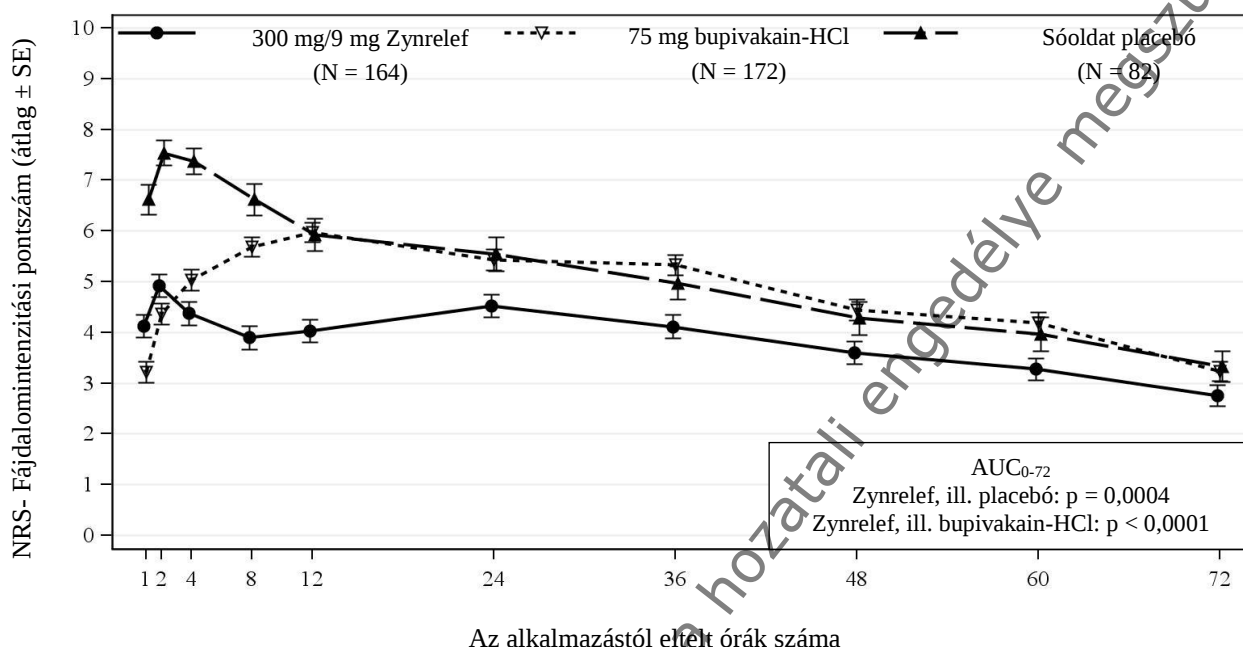
302-es vizsgálat (lágyéksérvműtét)

Összesen 418, általános érzéstelenítéssel végzett nyílt lágyéksérvműtéten áteső beteget véletlenszerűen a következő 3 kezelési csoport egyikébe soroltak 2:2:1-hez arányban: 300 mg/9 mg Zynrelef, 75 mg bupivakain-hidroklorid vagy sóoldat placebo. A betegek átlagos életkora 49 év volt (tartomány: 18 - 83 év), és a betegek többsége férfi volt (94%). A Zynrelefet közvetlenül a műtési területen alkalmazták a beavatkozás végén, minden fascia-réteg végső irrigációja és szívása után, a sebvarrás előtt. A bupivakain-hidrokloridot injekció, míg a sóoldat placebo-t becsepegtetés útján alkalmazták. A fájdalom intenzitását a betegeknek 0–10 közötti NRS-skálán kellett értékelniük a műtétet követő 72 óra során. A terv szerint a műtétet követően nem alkalmaztak fájdalomcsillapító kezelést, mindemellett a betegeknek megengedték, hogy szükség szerint kiegészítő gyógyszert alkalmazzanak (4 óránként 10 mg *per os* oxikodon, 2 óránként 10 mg iv. morfin és/vagy 6 óránként 1000 mg *per os* paracetamol).

Az elsődleges végpont és a 4 kulcsfontosságú másodlagos végpont eredményei pozitívak voltak. A Zynrelef jelentősen csökkentette a műtétet követő 72 óra során az NRS-A aktivitásskálán kapott

fájdalomintenzitási pontszám átlagos AUC-ját mind a sóoldat placebohoz (elsődleges végpont), mind a bupivakain-HCl-hoz képest (2. ábra). A Zynrelef az opioidfogyasztást is jelentősen csökkentette; számottevően növelte azon betegek arányát, akik nem igényeltek opioidot (3. táblázat).

2. ábra: A fájdalom átlagos intenzitása (NRS) 72 órán keresztül a 302-es vizsgálatban (sérvműtét)



3. táblázat: Opioid használat 72 órán keresztül a 302-es vizsgálatban (sérvműtét)

		Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 164)	Bupivakain- hidroklorid 75 mg (N = 172)	Sóoldat placebó (N = 82)
Opioid- fogyasztás összesen^a 0–72 óra	Medián	0	7	11
	p-érték a sóoldat placebohoz viszonyítva	0,0001		
	p-érték a bupivakain-hidrokloridhoz viszonyítva	0,0240		
Opioidot nem igénylők száma 0–72 óra	n (%)	84 (51%)	69 (40%)	18 (22%)
	p-érték a sóoldat placebohoz viszonyítva	< 0,0001		
	p-érték a bupivakain-hidrokloridhoz viszonyítva	0,0486		

^a Intravénás morfin milligramm ekvivalens (iv. MME).

Zynreleffel nem vizsgált műtétek

A Zynrelef hatásosságát és biztonságosságát nem igazolták nagyműtéteknél, többek között hasi, érsebészeti és mellkasi műtétek esetén sem (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Zynrelef vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően az akut posztoperatív fájdalom kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Zynrelefnek a műtési területen történő lokális alkalmazását követően a bupivakain szisztémás plazmakoncentrációja 72 órán keresztül, míg a meloxikám szisztémás plazmakoncentrációja 120 órán keresztül mérhető maradt. A Zynrelef alkalmazását követően a bupivakain szisztémás plazmakoncentrációja és a hatásosság között korreláció áll fenn.

Felszívódás

A Zynrelef a bupivakain és a meloxikám retard formulációja, amely polimer alapú hatóanyag-hordozó rendszert alkalmaz. Egyszeri Zynrelef dózis-alkalmazását követően a bupivakain és a meloxikám egyidejűleg szabadul fel a polimerből körülbelül 3 napon keresztül.

A Zynrelefből felszabaduló bupivakain és meloxikám farmakokinetikai paramétereit több műtési beavatkozás esetén értékelték.

A különböző vizsgálatokban a legfontosabb Zynrelef-dózisok farmakokinetikai paramétereivel kapcsolatos leíró statisztikákat a 4. táblázat ismerteti.

4. táblázat: A bupivakain és meloxikám farmakokinetikai paramétereinek összefoglalása egyszeri Zynrelef-dózis alkalmazása után

Hatóanyag	Paraméter	Hallux valgus-műtét: Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 17)	Sérvműtét: Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 16)
Bupivakain	C _{max} (ng/ml)	53,6 (32,6)	271 (147)
	t _{max} (h)	3,00 (1,55-24,08)	18,22 (3,10-30,28)
	AUC _(0-t) (h×ng/ml)	1650 (1130)	14900 (8470)
	AUC _(inf) (h×ng/ml)	1680 (1190)	15300 (8780)
Meloxikám	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)	18600 (7860)
	AUC _(inf) (h×ng/ml)	1660 (1050)	15500 (NA ^a)

AUC = terület alatti görbe; NA = nem került kiszámításra.

Megjegyzés: Számítási átlag (standard deviáció), kivéve a t_{max} esetében, ahol medián (értéktartomány). A Zynrelef-dózisok bupivakain-dózis (mg)/meloxikám-dózis (mg) formájában kerülnek bemutatásra.

^a A terminális eliminációs fázist nem rögzítették megfelelő számú betegnél; az SD nem került kiszámításra.

Eloszlás

Miután a bupivakain és a meloxikám felszabadulnak a Zynrelefből, és szisztémásan felszívódnak, a bupivakain és a meloxikám eloszlása várhatóan hasonló lesz bármilyen bupivakain-hidroklorid-oldat vagy orális meloxikám-formuláció eloszlásához.

Bupivakain

A bupivakain teljes plazma-clearance-értéke 0,58 l/perc, dinamikus egyensúlyi állapotban mért eloszlási térfogata 73 l, hepaticus extrakciós aránya pedig közepes (0,38) iv. beadás után. A plazmában elsősorban az alfa-1 savas glikoproteinhez kötődik, plazmakötődési aránya 96%.

Meloxikám

A meloxicám nagyon erősen kötődik a plazmafehérjékhez, főleg az albuminhoz (99%). A meloxicám bejut a synovialis folyadékba, ahol a plazmakoncentráció kb. felének megfelelő koncentrációt ér el. Eloszlási térfogata csekély, átlagosan 11 l. 30-40% körüli egyéni változékonyságot mutat.

Biotranszformáció

Bupivakain

A bupivakain nagymértékben metabolizálódik a májban, főképp aromás hidroxiláció révén 4-hidroxi-bupivakainná és N-dezalkilezés révén pipekolil-xilidinné (PPX); mindkét átalakulás a citokróm P450 (CYP) 3A4 rendszeren keresztül megy végbe. A PPX és a 4-hidroxi-bupivakain plazmakoncentrációja beadás után alacsonyabb, mint a kezdeti hatóanyag mennyisége. A metabolitok farmakológiai aktivitása kevesebb, mint a bupivakainé.

Meloxicám

A meloxicám a májban kiterjedt biotranszformáción esik át. A meloxicám négy különböző metabolitját azonosították a vizeletben, amelyek mindegyike farmakodinamikailag inaktív. A fő metabolit, az 5'-karboximeloxicám (az adag 60%-a), egy közttermék, az 5'-hidroximetil-meloxicám oxidációjával keletkezik, amelyik kis mennyiségben (az adag 9%-ában) szintén kiválasztódik. *In vitro* vizsgálatok alapján a CYP2C9 feltehetően fontos szerepet játszik ebben a metabolizmusban, a CYP3A4 izoenzim kismértékű közreműködésével. Valószínűleg a betegek peroxidáz-aktivitása felelős a másik két metabolit kialakulásáért, amelyek a beadott dózis 16%-át, illetve 4%-át teszik ki.

Elimináció

Miután a bupivakain és a meloxicám felszabadulnak a Zynrelefből, és szisztémásan felszívódnak, a kiválasztódásuk várhatóan hasonló lesz bármilyen bupivakain-hidroklorid-oldat vagy orális meloxicám-formuláció kiválasztódásához.

Bupivakain

A bupivakain kb. 1%-a választódik ki változatlan formában a vizelettel 24 óra alatt és kb. 5%-a PPX-ként. A Zynrelefből felszabaduló bupivakain átlagos látszólagos terminális felezési ideje ($t_{1/2}$) kb. 14-15 óra.

Meloxicám

A meloxicám főként metabolitok formájában választódik ki, azonos mennyiségben a vizelettel és a széklettel. A napi adag kevesebb mint 5%-a távozik változatlan formában a széklettel, míg az eredeti vegyület csak nyomokban választódik ki a vizelettel. A Zynrelefből felszabaduló meloxicám átlagos látszólagos terminális felezési ideje ($t_{1/2}$) kb. 22-25 óra. A teljes plazma-clearance kb. 8 ml/perc.

Különleges betegcsoportok

Miután a bupivakain és a meloxicám felszabadulnak a Zynrelefből, és szisztémásan felszívódnak, a máj- és vesekárosodás hatásai várhatóan hasonlóak lesznek más bupivakain- és meloxicám-formulációknál megfigyeltekhez.

Máj-/vesekárosodás

A bupivakain-clearance majdnem teljesen a májban történő metabolizációnak tulajdonítható, a clearance-t jobban befolyásolja a májenzimfunkció-változás, mint a máj perfúziójában létrejövő változás.

Sem a máj-, sem az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodás nem befolyásolja lényegesen a meloxicám farmakokinetikáját. Súlyos vesekárosodás esetén az eloszlási térfogat növekedése a szabad meloxicám koncentrációjának emelkedését eredményezheti (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Idősek

A meloxicám orális adagolását követően időseknél a dinamikus egyensúlyi állapotban mérhető átlagos plazma-clearance kissé alacsonyabb, mint fiataloknál.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A Zynreleffel, bupivakainnal vagy meloxicámmal kapcsolatos hagyományos – általános toxicitási, illetve a reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nemklinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A meloxicám mutagén hatására utaló bizonyítékot sem *in vitro*, sem *in vivo* vizsgálatok során nem találtak. Patkányoknál és egereknél a klinikai adagokat messze meghaladó dózisoknál sem mutatkozott karcinogénnek. Nem végeztek hosszú távú vizsgálatokat állatokon a Zynrelef és a bupivakain mutagén és karcinogén potenciáljának értékelése céljából.

A bupivakain átjut a placentán. A reprodukciós toxicitási vizsgálatokban a patkányok utódainál a túlélés csökkenését, valamint a nyulaknál embrionális letalitást figyeltek meg olyan bupivakain-dózis alkalmazásakor, amely az embereknek ajánlott maximális napi Zynrelef-dózis 1,9- vagy 2,1-szerese volt (a testfelület alapján a maximális napi expozíciót figyelembe véve, és 60 kg-os emberre számolva). Egy, bupivakainnal, rhesuszajmokon végzett vizsgálat a posztnatális viselkedés módosulását mutatta ki a születéskori bupivakain-expozíciót követően.

Az orális meloxicámmal végzett reprodukciós vizsgálatokban a patkányoknál csökkent ovulációt, gátolt implantációt, valamint embriotoxikus hatásokat (a reszorpciók számának növekedését) figyelték meg 1 mg/ttkg vagy ennél is magasabb, anyára is toxikus adagoknál. A patkányokon és nyulakon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban nem mutattak ki teratogenitást patkányoknál 4 mg/ttkg-os, nyulaknál 80 mg/ttkg-os orális dózisig. Nem figyelték meg hatásokat, amikor a dózis 7,4-szeresen és 295-szörösen meghaladta a Zynrelefből lévő meloxicám maximális napi expozícióját (a testfelület alapján a maximális napi expozíciót figyelembe véve, és 60 kg-os egyénre számolva). A gesztációs idő végén leírt foetotoxikus hatások azonosak voltak a többi prosztata-glandinszintézis-gátlóéhoz.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

DETOSU/trietilén-glikol/trietilén-glikol poli-glikolid kopolimer
triacetin
dimetil-szulfoxid
maleinsav

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszerkészítmény nem keverhető vízzel, nátrium-klorid-oldattal vagy más gyógyszerekkel, mivel a készítmény nagyon viszkózus és nehezen alkalmazhatóvá válik.

A Zynrelef nem érintkezhet povidon-jód-oldattal.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

60 mg/1,8 mg bupivakain/meloxicám: 2 év

200 mg/6 mg bupivakain/meloxicám: 3 év

400 mg/12 mg bupivakain/meloxicám: 3 év

Felhasználhatósági időtartam első felbontás után: azonnal felhasználandó.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásában tárolandó.

Ezt a gyógyszert kizárólag közvetlenül a felhasználás előtt szabad elkészíteni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

60 mg bupivakain/1,8 mg meloxicám

Egy 10 ml-es, I-es típusú injekciós üveg, 1 szelepes szűrőtüske, egy 3 ml-es Luer-záras fecskendő és 1 Luer-záras adagolóeszköz.

200 mg bupivakain/6 mg meloxicám

Egy 10 ml-es, I-es típusú injekciós üveg, 1 szelepes szűrőtüske, egy 12 ml-es Luer-záras fecskendő és 1 Luer-záras adagolóeszköz.

400 mg bupivakain/12 mg meloxicám

Egy 20 ml-es, I-es típusú injekciós üveg, 1 szelepes szűrőtüske, két 12 ml-es Luer-záras fecskendő és 2 Luer-záras adagolóeszköz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Csak tiszta, részecskéktől mentes oldat használható.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra. A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

A Zynrelef injekciós üveg külseje nem steril. A gyógyszert szigorúan aszeptikus körülmények között kell kezelni a mikrobiális szennyezés elkerülése érdekében. A műtőben való elkészítés során ajánlott, hogy a műveletet kéttagú személyzet végezze.

A Zynrelef viszkózus oldat, amelyet kizárólag a Zynrelef műtői csomagban található összetevőkkel szabad elkészíteni és alkalmazni.

Olvassa el a betegtájékoztatóban található, az egészségügyi szakembereknek szánt használati utasítást.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. szeptember 24.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGETAJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml retard sebkezelő oldat
bupivakain/meloxicám

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy ml oldat 29,25 mg bupivakaint és 0,88 mg meloxicámot tartalmaz.

Mindegyik injekciós üvegből 60 mg/1,8 mg bupivakain/meloxicám adagolható.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

További összetevők: DETOSU/trietilén-glikol/trietilén-glikol poli-glikolid kopolimer, triacetin, dimetil-szulfoxid, maleinsav.

További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Retard sebkezelő oldat.

1 × 10 ml-es injekciós üveg, 1 szelepes szűrőtűske, 1 Luer-záras fecskendő és 1 Luer-záras adagolóeszköz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intralaesionalis alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásában tárolandó.

Közvetlenül felhasználás előtt kell elkészíteni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Heron Therapeutics, B.V.

Herengracht 500

1017 CB Amsterdam

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1478/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml retard sebkezelő oldat
bupivakain/meloxicám

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy ml oldat 29,25 mg bupivakaint és 0,88 mg meloxicámot tartalmaz.

Mindegyik injekciós üvegből 60 mg/1,8 mg bupivakain/meloxicám adagolható.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Retard sebkezelő oldat
1 × 10 ml injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Intralaesionalis alkalmazásra.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásában tárolandó.
Közvetlenül felhasználás előtt kell elkészíteni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Heron Therapeutics, B.V.

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1478/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml retard sebkezelő oldat
bupivakain/meloxicám
Intralaesionalis alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

60 mg/1,8 mg/adag

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml retard sebkezelő oldat
bupivakain/meloxikám

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy ml oldat 29,25 mg bupivakaint és 0,88 mg meloxikámot tartalmaz.

Mindegyik injekciós üvegből 200 mg/6 mg bupivakain/meloxikám adagolható.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

További összetevők: DETOSU/trietilén-glikol/trietilén-glikol poli-glikolid kopolimer, triacetin, dimetil-szulfoxid, maleinsav.

További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Retard sebkezelő oldat.

1 × 10 ml-es injekciós üveg, 1 szelepes szűrőtűske, 1 Luer-záras fecskendő és 1 Luer-záras adagolóeszköz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intralaesionalis alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásában tárolandó.

Közvetlenül felhasználás előtt kell elkészíteni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Heron Therapeutics, B.V.

Herengracht 500

1017 CB Amsterdam

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1478/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml retard sebkezelő oldat
bupivakain/meloxikám

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy ml oldat 29,25 mg bupivakaint és 0,88 mg meloxikámot tartalmaz.

Mindegyik injekciós üvegből 200 mg/6 mg bupivakain/meloxikám adagolható.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Retard sebkezelő oldat
1 × 10 ml injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intralaesionalis alkalmazásra.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásában tárolandó.
Közvetlenül felhasználás előtt kell elkészíteni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Heron Therapeutics, B.V.

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1478/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml retard sebkezelő oldat
bupivakain/meloxikám
Intralaesionalis alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

200 mg/6 mg/adag

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml retard sebkezelő oldat
bupivakain/meloxikám

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy ml oldat 29,25 mg bupivakaint és 0,88 mg meloxikámot tartalmaz.

Mindegyik injekciós üvegből 400 mg/12 mg bupivakain/meloxikám adagolható.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

További összetevők: DETOSU/trietilén-glikol/trietilén-glikol poli-glikolid kopolimer, triacetin, dimetil-szulfoxid, maleinsav.

További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Retard sebkezelő oldat.

1 × 20 ml-es injekciós üveg, 1 szelepes szűrőtűske, 2 Luer-záras fecskendő és 2 Luer-záras adagolóeszköz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intralaesionalis alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásában tárolandó.

Közvetlenül felhasználás előtt kell elkészíteni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Heron Therapeutics, B.V.

Herengracht 500

1017 CB Amsterdam

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1478/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml retard sebkezelő oldat
bupivakain/meloxikám

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy ml oldat 29,25 mg bupivakaint és 0,88 mg meloxikámot tartalmaz.

Mindegyik injekciós üvegből 400 mg/12 mg bupivakain/meloxikám adagolható.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Retard sebkezelő oldat
1 × 20 ml injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Intralaesionalis alkalmazásra.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásában tárolandó.
Közvetlenül felhasználás előtt kell elkészíteni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Heron Therapeutics, B.V.

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1478/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml retard sebkezelő oldat
bupivakain/meloxikám
Intralaesionalis alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

400 mg/12 mg/adag

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml retard sebkezelő oldat

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml retard sebkezelő oldat

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml retard sebkezelő oldat

bupivakain/meloxikám

Mielőtt elkezdi Önnél alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Zynrelef és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zynrelef alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni Önnél a Zynrelefet?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zynrelefet tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Zynrelef és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Zynrelef bupivakaint és meloxikámot tartalmaz.

- A bupivakain a helyi érzéstelenítőknek nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.
- A meloxikám a nem-szteroid gyulladásgátlóknak (NSAID-ok) nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

A Zynrelefet a kezelőorvosa alkalmazza a műtét ideje alatt.

A Zynrelef kis és közepes méretű műtési sebekkel összefüggő fájdalom csökkentésére használható felnőtteknél a műtét után.

2. Tudnivalók a Zynrelef alkalmazása előtt

Nem szabad Zynrelefet kapnia:

- ha a **terhesség utolsó harmadában (trimeszterében)** van (30 hét után). Lásd a terhességről szóló részt;
- ha **allergiás a bupivakainra és/vagy a meloxikámra** vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha **allergiás** egyéb, a bupivakain osztályához tartozó helyi érzéstelenítőre (pl. **lidokain, mepivakain, prilokain, levobupivakain**, valamint **ropivakain**);
- ha a **fájdalom- és lázcsillapításra, valamint a vérárvadás gátlására alkalmazott, számos gyógyszerben jelen levő, acetilszalicilsav elnevezésű hatóanyag vagy más nem-szteroid gyulladásgátló alkalmazását követően valaha az alábbi panaszok bármelyike alakult ki Önnél:**
 - zihálás, mellkasi szorító érzés, légszomj (asztmás panaszok);
 - orrdugulás az orrjáratban a légzés útját elzáró nyálkahártya-duzzanat (orropolip) miatt;
 - bőrkiütések/csalánkiütés (urtikária) vagy súlyos bőrreakciók;

- a bőr vagy a nyálkahártya hirtelen kialakuló duzzanata a szemek, az arc, az ajkak, a száj vagy a torok érintettségével, mely légzési nehézséget is okozhat (angioneurotikus ödéma);
- **szív-bypass-műtét** (koszorúér-bypass-graft) ideje alatt;
- ha **súlyos szívelégtelensége van**;
- ha **súlyos májproblémái vannak**;
- ha **súlyos veseelégtelensége van, és nem részesül dialízisben**.

A Zynrelef alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha nem biztos abban, hogy a fentiek bármelyike vonatkozik-e Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zynrelef alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha szívbetegségben szenved, volt már stroke-ja, vagy ha azt gondolja, hogy az előbbi betegségek kockázatának van kitéve, mivel az olyan gyógyszerek, mint a Zynrelefben lévő meloxicám, kismértékben fokozhatják a szívinfarktus („miokardiális infarktus”) és az agyi érkatasztrófa („stroke”) kockázatát;
- ha volt már valaha gyomor- vagy emésztőrendszeri vérzése, gyomorfekélye vagy gyomorgyulladás (gasztritisz), mivel az olyan gyógyszerek, mint a Zynrelefben lévő meloxicám, súlyosbíthatják az említett problémákat;
- ha bőrreakció jelei alakulnak ki Önnél, különösen a műtét utáni első hetekben. Orvosa szorosan követi majd a bőrreakciók kialakulását, és azt követően Önnél soha többet nem szabad alkalmazni a Zynrelefet;
- ha az Ön veseműködése csökkent vagy vesebetegségben szenved;
- ha az Ön májműködése csökkent vagy májbetegségben szenved;
- ha magas a kálium szintje a vérében (hiperkalémia);
- ha bűtyök- (hallux valgus) műtétet végeznek Önnél, mert az ilyen műtét után a sebgyógyulás zavarát figyelték meg a betegeknél. Orvosa tudni fogja, hogy el kell kerülnie a nagy mennyiségű Zynrelef alkalmazását.

Az ízületi porc lebomlása (kondrolízis) fordult elő azoknál a betegeknél, akik műtét után folyamatos infúzióban helyi érzéstelenítőket (melyek közül az egyik ennek a gyógyszernek is az összetevője) kaptak az ízületbe. Orvosa tudni fogja, hogy a Zynrelef nem javallott az ízületbe való beadásra.

Ha nem biztos abban, hogy a fentiek bármelyike vonatkozik-e Önre, a Zynrelef alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Gyermekek és serdülők

A Zynrelef alkalmazása nem javasolt gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében.

Egyéb gyógyszerek és a Zynrelef

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Erre azért van szükség, mert a Zynrelef befolyásolhatja bizonyos gyógyszerek hatását.

Különösen fontos, hogy mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi vagy szedte:

- szívritmuszavar (aritmia) kezelésére alkalmazott gyógyszerek (pl. lidokain, mexiletin).

Az orvosának tudnia kell ezekről a gyógyszerekről ahhoz, hogy megállapíthassa, mi a megfelelő Zynrelef-dózis az Ön számára.

Arról is tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben Önt az alábbi gyógyszerekkel kezelik:

- szív- vagy vesebetegségek kezelésére használt gyógyszerek (pl. ACE-gátlók, angiotenzinreceptor-blokkolók, béta-blokkolók);
- bármilyen vízhajtó (diuretikum). Vízhajtókkal történő kezelés esetén az orvosa ellenőrizheti az Ön veseműködését;
- lítium – hangulati betegségek kezelésére alkalmazzák.

Ha nem tudja biztosan, hogy az említett gyógyszerekkel kezelik-e Önt, kérdezze meg kezelőorvosát.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön terhes vagy szoptat, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne. A Zynrelef egyik összetevője, a meloxikám megnehezítheti a teherbe esést. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy szabad-e Önnél alkalmazni a Zynrelefet, ha Önnél a fogantatás nehézségekbe ütközik, vagy ha termékenységi vizsgálat alatt áll.

Nem alkalmazható Önnél a Zynrelef, ha terhessége utolsó 3 hónapjában van, mert károsíthatja születendő gyermekét, vagy problémákat okozhat a szülés során. Vese- és szívproblémákat okozhat a magzatnál. Ez befolyásolhatja az Ön és születendő gyermeke vérzési hajlamát, és a tervezettnél későbbi szülést vagy hosszabb ideig tartó vajúrást okozhat. Nem alkalmazható Önnél Zynrelef a terhesség első 6 hónapjában, kivéve, ha feltétlenül szükséges és kezelőorvosa ezt tanácsolta. Ha kezelésre van szüksége ebben az időszakban, vagy amikor teherbe akar esni, a lehető legkisebb adagot kell alkalmazni. A terhesség 20. hetétől a Zynrelef alkalmazása veseproblémákat okozhat a magzatnál, amely a magzatot körülvevő magzatvíz alacsony szintjéhez (oligohidramnion) vagy a magzat szívében egy ér (duktusz arteriózus) beszűküléséhez vezethet. Ha kezelésre van szüksége, kezelőorvosa további ellenőrzést javasolhat. A szoptatás időszakában a Zynrelef alkalmazása nem javasolt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zynrelef nagyon enyhe hatást gyakorolhat az agy működésére és a koordinációra, és ideiglenesen mozgászavart okozhat és csökkentheti az éberséget. A Zynrelef alkalmazása után nem szabad gépjárművet vezetnie, illetve szerszámokat használnia vagy gépeket kezelnie, amíg ezek a hatások nem szűnnek meg.

3. Hogyan kell alkalmazni a Zynrelefet?

A Zynrelefet az orvosa alkalmazza a műtét során.

Kezelőorvosa a műtét típusától függően állapítja meg az Ön számára megfelelő dózist.

Kezelőorvosa a dózis csökkentése mellett dönthet, ha Ön már idős.

Kezelőorvosa mindig megfelelő mértékű fájdalomcsillapítást biztosít.

Ha az előírtnál több Zynrelefet kapott

A Zynrelef túladagolása miatt fellépő súlyos mellékhatások különleges kezelést igényelnek, és kezelőorvosa megfelelő képzettséggel rendelkezik az ilyen esetek kezeléséhez.

Forduljon azonnal orvoshoz, ha a Zynrelef túladagolása következő korai jeleinek bármelyikét tapasztalja:

- szédülés vagy szédelés;
- az ajkak és a száj körüli rész zsibbadása;
- a nyelv zsibbadása;
- hallási problémák;
- látásproblémák.

A Zynrelef-túladagolás súlyosabb mellékhatásai közé tartoznak a következők: beszédzavar, izomrángás, remegés, reszketés, görcsrohamok és tudatvesztés. Ha ezek bármelyikét tapasztalja, **azonnal forduljon orvoshoz.**

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Jelentős mellékhatások, amelyekre figyelni kell:

A klinikai vizsgálatokban a Zynreleffel kezelt betegeknél az alábbi mellékhatásokat jelentették:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- szédülés

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- rendellenesen lassú szívverés;
- alacsony vérnyomás;
- kellemetlen testszag;
- a bőr fertőzése (cellulitisz);
- a bűtyökműtét utáni seb nem megfelelő gyógyulása, beleértve a seb szétnyílását is;
- a műteti seb helyén kialakuló duzzanat, vörösség, melegség vagy fertőzés;
- láb vagy kéz dagadás;
- az ízérzékelés megváltozása.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Zynrelefet tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásában tárolandó.

A Zynrelefet általában a kezelőorvos vagy a kórház tárolja, és ők felelnek a gyógyszer minőségéért, ha felbontották, és nem használták fel azonnal. Felhasználás előtt a gyógyszert vizuálisan kell ellenőrizni. Csak a tiszta, részecskéktől gyakorlatilag mentes oldatot szabad felhasználni, és csak akkor, ha a tartály nem sérült. A kezelőorvosa megfelelő módon fogja megsemmisíteni a gyógyszerkészítményt.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zynrelef?

- A készítmény hatóanyagai a bupivakain és a meloxicám. Az oldat milliliterenként 29,25 mg bupivakaint és 0,88 mg meloxicámot tartalmaz.

- A Zynrelef retard sebkezelő oldat a következő hatóanyagtartalmakkal kerül forgalomba:
 - 60 mg/1,8 mg bupivakain/meloxikám.
 - 200 mg/6 mg bupivakain/meloxikám.
 - 400 mg/12 mg bupivakain/meloxikám.
- Egyéb összetevők: DETOSU/trietilén-glikol/trietilén-glikol poli-glikolid kopolimer, triacetin, dimetil-szulfoxid, maleinsav.

Milyen a Zynrelef külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Zynrelef retard sebkezelő oldat műtéti területen (sebészeti beavatkozás helyén) történő alkalmazásra való. Átlátszó, halványsárga vagy sárga oldat.

Mindegyik Zynrelef csomag 1 × 10 ml-es vagy 1 × 20 ml-es, külön dobozba csomagolt, egyszer használatos injekciós üveget, valamint az előkészítéshez és alkalmazáshoz szükséges, egyenként csomagolt steril eszközöket tartalmazza:

- 60 mg bupivakain és 1,8 mg meloxikám: egy darab, egyszeri dózist tartalmazó 10 ml-es injekciós üveg, 1 szelepes szűrőtüske, egy 3 ml-es Luer-záras fecskendő és 1 Luer-záras adagolóeszköz.
- 200 mg bupivakain és 6 mg meloxikám: egy darab, egyszeri dózist tartalmazó 10 ml-es injekciós üveg, 1 szelepes szűrőtüske, egy 12 ml-es Luer-záras fecskendő és 1 Luer-záras adagolóeszköz.
- 400 mg bupivakain és 12 mg meloxikám: egy darab, egyszeri dózist tartalmazó 20 ml-es injekciós üveg, 1 szelepes szűrőtüske, két 12 ml-es Luer-záras fecskendő és 2 Luer-záras adagolóeszköz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

HASZNÁLATI UTASÍTÁS A ZYNRELEF ALKALMAZÁSÁHOZ

1. A Zynrelef kizárólag egyszeri dózisban alkalmazandó.
2. A Zynrelef a műtéti csomagban kapható, amely az egyszeri dózist tartalmazó injekciós üvegből és az alábbi steril eszközökből áll: Luer-záras fecskendő(k), egy szelepes szűrőtüske és Luer-záras adagolóeszköz(ök).
3. A Zynrelef viszkózus oldat, amelyet kizárólag a Zynrelef műtéti csomagban található összetevőkkel szabad előkészíteni és alkalmazni.

4. A Zynrelef injekciós üveg tartalma steril. Az injekciós üveg külseje nem steril. A gyógyszerkészítményt szigorúan aseptikus körülmények között kell kezelni a mikrobiális szennyezés elkerülése érdekében.

Előkészítés

Az alábbi három (3) típusú Zynrelef műtéti csomag áll rendelkezésre:

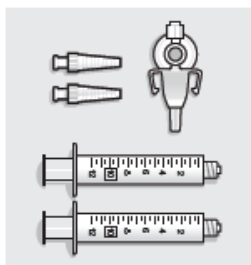
A termék leírása	Fecskendő mérete	Fecskendők száma	A fecskendőnként felszívott mennyiség	Beadott mennyiség
60 mg/1,8 mg bupivakain/meloxikám-oldat egy 10 ml-es injekciós üvegben	3 ml	1	2,3 ml	2,0 ml
200 mg/6 mg bupivakain/meloxikám-oldat egy 10 ml-es injekciós üvegben	12 ml	1	7 ml	6,7 ml
400 mg/12 mg bupivakain/meloxikám-oldat egy 20 ml-es injekciós üvegben	12 ml	2	7 ml (14 ml összesen)	13,5 ml

^a A felszívott mennyiség a Luer-záras adagolóeszköz holtterfogatát is tartalmazza.

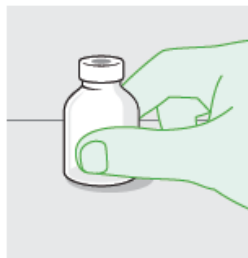
Elkészítési és alkalmazási utasítások

A műtőben való elkészítés során ajánlott, hogy a műveletet kétféle személyzet végezze: egy **steril** (kékkel), valamint egy **nem steril** (zölddel) személy.

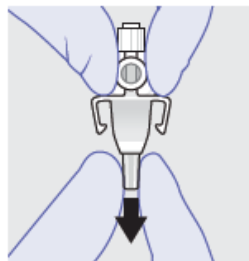
1. Készítse elő az eszközöket



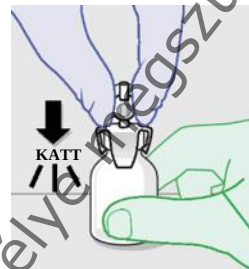
2. Készítse elő az injekciós üveget



3. Vegye le a védőhüvelyt



4. Csatlakoztassa a szelepes szűrőtűskét



STERIL

Bontsa ki, majd helyezze az eszközöket a steril mezőre.

Megjegyzés: Készítse elő a készletben lévő valamennyi fecskendő.

Ne használjon más eszközt.

NEM STERIL

- A) Pattintsa le az injekciós üveg kupakját, és helyezze egy stabil, nem steril felületre.
- B) Alkoholos törülközővel törölje le a dugóját.
- C) Tartsa az injekciós üveget a helyén, hogy a

steril személy biztonságosan behelyezze a szelepes szűrőtűskét.

Ne távolítsa el az ütközőt, és ne próbálja meg átönteni az injekciós üveg tartalmát.

STERIL

- A) Távolítsa el a kék védőhüvelyt a szelepes szűrőtűskéről.
- B) Vegye le a Luer kupakot.

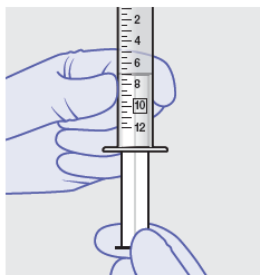
STERIL

Nyomja be a tűskét az üveg dugójába, amíg „bekattan” a helyére. Fogja meg a szelepes szűrőtűskét az adapter nyakánál úgy, hogy a tűske és a steril személy továbbra is steril maradjon.

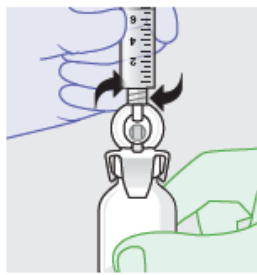
NEM STERIL

Tartsa az injekciós üveget a helyén, amíg a steril személy csatlakoztatja a tűskét. *Megjegyzés: Ezt ajánlott egy lapos, kemény felületen végezni.*

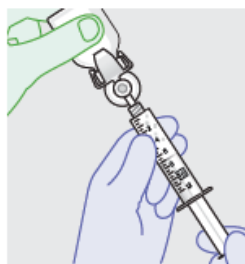
5. Készítse elő a fecskendőt



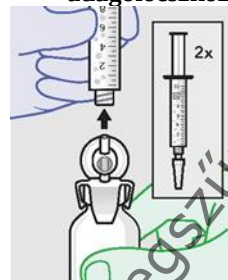
6. Készüljön fel az oldat felszívására



7. Szívja fel az oldatot



8. Csatlakoztassa a Luer-záras adagolóeszközt



STERIL

Töltse meg a fecskendőt annyi levegővel, amennyi oldatot készül felszívni. A fecskendőben lévő levegőt a 7. lépésben kell benyomni az injekciós üvegbe, miután megfordította az üveget, és az oldat megtöltötte az üveg nyakát.

STERIL

Csatlakoztassa a levegővel töltött fecskendőt a szelepes szűrőtüskéhez. *Megjegyzés: Az oldat felszívása során egyáltalán ne nyomja be, illetve ne mozgassa fel-alá a dugattyút.*

NEM STERIL

Tartsa az injekciós üveget a helyén, amíg csatlakoztatják a fecskendőt.

STERIL

- Fordítsa meg az injekciós üveget a fecskendő segítségével.
- Hagyja, hogy az oldat összegyűljön az üveg nyakában.
- Nyomja be a levegőt az üvegbe, és várja meg, amíg a légbuborékok felemelkednek.
- Szívja fel az oldatot a fecskendőbe. A fecskendőben kis levegőbuborékok maradhatnak, ez normális.

Megjegyzés: Az oldat nagyon sűrű. Felszívása több perct is igénybe vehet.

NEM STERIL

Szükség esetén a nem steril injekciós üveg tartásával segíthet a steril személynek az injekciós üveg megfordításában.

STERIL

- Helyezze vissza az üveget a nem steril felületre.
- Távolítsa el a fecskendőt az üvegről, majd csatlakoztassa a Luer-záras adagolóeszközt.
- Helyezze a fecskendőt a steril felületre.
- (ha szükséges) Ismételje meg az 5-8. lépést a második fecskendővel.

NEM STERIL

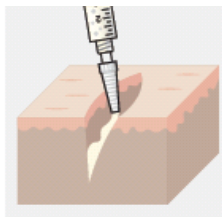
Tartsa az injekciós üveget a helyén, hogy szükség esetén a második fecskendőt is csatlakoztassák.

Ezt a gyógyszerkészítményt csak közvetlenül felhasználás előtt szabad elkészíteni. A gyógyszerkészítményt nem szabad előre elkészíteni, és a felhasználásig tárolni.

Alkalmazási utasítások – Az alábbi tájékoztatót tanulmányozni kell a gyógyszerkészítmény első alkalommal történő felhasználása előtt. A Zynrelef csak a műtéti csomagban található fecskendővel és Luer-záras adagolóeszközzel alkalmazható.

- A Zynrelefet tű nélkül, a műtéti területen kell alkalmazni a végső irrigáció és szívás után, a sebvarrás előtt. Ha több szövetréteg is érintett, a Zynrelef oldatot minden egyes réteg szintjén végzett végleges irrigáció és szívás után, a seb zárása előtt kell alkalmazni.
- A fecskendőhöz csatlakoztatott Luer-záras adagolóeszköz segítségével vonja be Zynreleffel azokat a szöveteket a műtéti területen, amelyek később esetleg fájdalomhoz vezethetnek.

3. Használjon megfelelő mennyiséget a szövetek bevonásához. Kisebb helyek esetében ellenőrizze, hogy nem maradt felesleges oldat, ami kifolyna a sebzés során. Törölje le a Zynrelef felesleges mennyiségét a bőrrel a seb lezárása előtt vagy közben.



4. A Zynrelefet csak a bőr bemetszése alatti szövetekre vigye fel, ne közvetlenül a bőrre.
5. A szükséges Zynrelef-oldatmennyiség a kezelendő szövet műtési területétől függ. A maximális teljes adag körülbelül 14 ml. A Zynrelef könnyen szétoszlik, nagy területek bevonására alkalmas.
6. A Zynrelef nem roncsolja a varratokat. Monofil való csomókötés esetén a Zynreleffel való érintkezés hatására acsomók kilazulhatnak vagy kioldódhatnak a Zynrelef viszkozitása miatt. Minimalizálja a Zynrelef alkalmazását a bemetszés vonala közelében, és a sebvarrás előtt törölje le a bőrrel a Zynrelef felesleges mennyiségét. A monofil varratoknál három (3) vagy több csomó ajánlott, amelyek többszörös csomóban (pl. sebészi csomó) végződnek. Különösen a mélyebb rétegek zárásánál megfontolandó a sodrott varróanyagok (braided suture) vagy csomó nélküli sebzáró eszköz (barbed suture) alkalmazása.

Ártalmatlanítás

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó hatályos előírások szerint kell végrehajtani.

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a bupivakain/meloxikámra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e)t (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

Tekintettel a bupivakain/meloxikám szoptatás alatti alkalmazásával kapcsolatban rendelkezésre álló adatokra – a HTX-011-220 vizsgálat eredményei (amely azt igazolta, hogy a bupivakain/meloxikám 6–8 napig kiválasztódik az anyatejbe) alapján – és a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó információkra – a NSAID-tartalmú gyógyszerekre vonatkozó PRAC-ajánlás (EMA/CMDh/642745/2022) alapján – a PRAC úgy véli, hogy a kísérőiratok szövegezését ennek megfelelően meg kell erősíteni.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A bupivakain/meloxikámra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a bupivakain/meloxikám hatóanyagokat tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.