

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

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

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

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

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af laun inniheldur 29,25 mg af búpívakáini og 0,88 mg af meloxíkami.

Zynrelef forðalaun er fáanleg í eftirfarandi skömmtum:

- 60 mg/1,8 mg af búpívakáini/meloxíkami.
- 200 mg/6 mg af búpívakáini/meloxíkami.
- 400 mg/12 mg af búpívakáini/meloxíkami.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Sáraforðalaun.

Tær, fölgulur eða gulur, seigfljótandi vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Zynrelef er ætlað til notkunar við verkjum í litlum til meðalstórum skurðsárum eftir aðgerðir hjá fullorðnum (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Zynrelef skal gefa við aðstæður þar sem þjálfað starfsfólk og búnaður eru til staðar svo unnt sé að meðhöndla strax sjúklinga sem sýna merki um eiturverkanir á taugar eða hjarta.

Skammtar

Ráðlagður skammtur fer eftir stærð skurðsvæðis og því rúmmáli sem þarf að nota til að hylja viðkomandi vef á skurðsvæði þar sem verkir kunna að koma fram. Tryggja skal að ekki sé til staðar umframmagn efnis sem gæti pressast út úr sárholinu meðan verið er að loka því, einkum ef um lítið svæði er að ræða (sjá kafla 4.4).

Það rúmmál sem draga skal upp samsvarar því magni sem Luer-lock stjakan tekur. Hér á eftir fara dæmi um rúmmál sem draga skal upp og skammta til lyfjagjafar:

- Skurðaðgerð til að rétta stórutá – allt að 2,3 ml (60 mg/1,8 mg)
- Opinn haulsaumur í nára – allt að 10,5 ml (300 mg/9 mg)

Hámarksheildarskammtur af Zynrelef sem notaður er má ekki vera stærri en 400 mg/12 mg (u.þ.b.14 ml).

Notkun ásamt öðrum deyfilyfjum

Þegar Zynrelef er notað ásamt öðrum staðdeyfilyfjum þarf að hafa í huga heildarútsetningu fyrir staðdeyfilyfjum í 72 klst. Á heildina litið má gefinn hámarksskammtur af búpívakaíni ekki vera stærri en 400 mg/dag.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar (≥ 65 ára)

Gefa skal öldruðum sjúklingum minni skammta í réttu hlutfalli við aldur og líkamlegt ástand. Þar sem nýrnastarfsemi kann að vera skert hjá öldruðum sjúklingum skal íhuga það þegar skammtur er valinn.

Skert nýrnastarfsemi

Engin þörf er á aðlögun skammta af Zynrelef hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Ekki má nota Zynrelef hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi sem hafa ekki gengist undir skilun (sjá kafla 4.3) og notkun er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi sem hafa gengist undir skilun (sjá kafla 4.4).

Skert lifrastarfsemi

Engin þörf er á aðlögun skammta af Zynrelef hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrastarfsemi. Fylgjast skal með sjúklingum hvað varðar merki um versnun lifrastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Ekki má nota Zynrelef hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Zynrelef hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til notkunar í vefjaskemmd.

Zynrelef er ætlað til notkunar á skurðsvæði.

Zynrelef er ætlað til notkunar sem stakur skammtur.

Zynrelef skal aðeins undirbúið og gefið með sæfðum hlutum sem fylgja aðgerðarpakkningunni (oddur með ventli fyrir hettuglas, sprauta, Luer-lock stjaka). Notkunarleiðbeiningar í heild er að finna í fylgiseðli fyrir heilbrigðisstarfsmenn.

Zynrelef skal nota á skurðsvæði eftir síðustu skolun og sog og áður en saumað er. Ef um er að ræða mörg lög af vef skal nota lausnina eftir síðustu skolun og sog á hverju lagi áður en lokað er.

Zynrelef er ekki gefið með inndælingu, heldur á að nota það án nálar á vefjalögin undir skurðinum á húðinni. Ekki skal setja lausnina á húð. Nota skal nægilegt magn af lausn til að hylja vefinn. Þurrkið umfram Zynrelef af húðinni áður en eða á meðan sárinu er lokað.

Þegar hnútar eru bundnir á einþættan þráð getur snerting við Zynrelef valdið því að hnútar losni að hluta til eða alveg vegna seigju Zynrelef. Lágmarkið notkun Zynrelef nálægt skurðsárinu og þurrkið umfram Zynrelef af húðinni áður en saumað er. Mælt er með þremur (3) eða fleiri hnútum sem enda á margvöfðum hnút (skurðlæknahnút) þegar einþættir þráðir eru notaðir. Íhugið notkun fléttaðra þráða eða gaddaþráða, sérstaklega til að loka dýpri lögum.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um undirbúning lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

- Sjúklingar með þekkt ofnæmi fyrir staðdefilyfjum af gerð amíða eða bólgueyðandi verkjalyfjum. Meloxíkam má ekki gefa sjúklingum sem sýna merki um astma, sepa í nefi, ofsabjúg eða ofsakláða eftir gjöf asetýlsalisýlsýru eða annarra bólgueyðandi verkjalyfja.
- Síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.6).
- Kransæðarhjáveituaðgerð (sjá kafla 4.4).
- Veruleg hjartabilun (sjá kafla 4.4).
- Verulega skert lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4).
- Veruleg nýrnabilun án skilunar (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi við stórar skurðaðgerðir á borð við skurðaðgerðir á kvið, æðum og brjóstholi (sjá kafla 5.1). Ráðlagt er að nota ekki lyfið við stórar skurðaðgerðir.

Altækar eiturverkanir af völdum staðdefilyfja (LAST, Local anaesthetic systemic toxicity)

Þar sem möguleg hættu er fyrir hendi á alvarlegum og lífshættulegum aukaverkunum í tengslum við gjöf búpívakaíns skulu lyf sem innihalda búpívakaín gefin við aðstæður þar sem þjálfað starfsfólk og búnaður eru til staðar svo unnt sé að meðhöndla strax sjúklinga sem sýna merki um eiturverkanir á taugar eða hjarta.

Búpívakaín kann að valda bráðum eiturverkunum í miðtaugakerfi og hjarta ef það er notað til staðdefyingar við aðgerðir þar sem þéttni virka efnisins getur orðið mikil í blóði. Þetta á einkum við ef lyfið er óvart gefið í æð eða með inndælingu í æðarík svæði. Tilkynnt hefur verið um taktruflanir í sleglum, sleglatíf, skyndilegt lost og dauðsföll í tengslum við mikla altæka þéttni búpívakaíns. Læknirinn sem sér um meðferðina skal viðhafa nauðsynlegar varúðarráðstafanir til þess að forðast altækar eiturverkanir af völdum staðdefilyfja (sjá kafla 4.2).

Þeir sjúklingar sem nauðsynlegt er að hafa sérstakt eftirlit með til að draga úr hættu á hættulegum aukaverkunum eru m.a. eftirfarandi:

- Gefa skal öldruðum og sjúklingum sem almennt eru við slæma heilsu minni skammta í samræmi við líkamlegt ástand.
- Sjúklingar með algert leiðslurof eða að hluta til, þar sem staðdefilyf geta bælt hjartaleiðni.
- Sjúklingar með langt genginn lifrarsjúkdóm eða verulega starfstruflun í nýrum.

Eiturverkanir af völdum staðdefilyfja hafa samlegðaráhrif og gæta skal varúðar við notkun þeirra, m.a. skal hafa eftirlit með áhrifum á taugakerfi og hjarta og æðar í tengslum við altækar eiturverkanir af völdum staðdefilyfja.

Hjarta og æðar

Upplýsingar úr klínískum rannsóknum og faraldsfræðilegar upplýsingar gefa til kynna að notkun tiltekinna bólgueyðandi verkjalyfja (einkum í stórum skömmtum og við langtímameðferð) kunni að tengjast örlítið aukinni hættu á segamyndun í slagæðum (t.d. hjartadrep eða slag). Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að hægt sé að útiloka slíka áhættu varðandi Zynrelef. Forðast skal notkun Zynrelef hjá sjúklingum sem hafa nýlega fengið hjartadrep nema búist sé við að ávinningurinn vegi þyngra en hættan á endurtekinni segamyndun í hjarta og æðum.

Sjúklingar með háþrýsting sem ekki hefur náðst stjórn á, hjartabilun, staðfestan blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta, útslagæðakvilla og/eða heila- eða æðasjúkdóm skulu aðeins fá meðferð með Zynrelef að loknu vandlegu mati.

Meltingarfæri

Tilkynnt hefur verið um blæðingu, sár eða rof í meltingarfærum, sem kunna að reynast banvæn, við notkun allra bólgueyðandi verkjalyfja á hvaða tímabili meðferðar sem var, með eða án viðvörunareinkenna eða fyrri sögu um alvarleg atvik í meltingarfærum. Þar sem Zynrelef inniheldur

meloxíkam, sem er bólgueyðandi verkjalyf, skulu heilbrigðisstarfsmenn hafa augun opin fyrir merkjum og einkennum um sár og blæðingu í meltingarfærum. Ef grunur leikur á um alvarlega aukaverkun í meltingarfærum skal hefja mat og meðferð án tafar.

Hættan á blæðingu, sárum eða rofi í meltingarfærum eykst samhliða stærri skömmtum bólgueyðandi verkjalyfja hjá sjúklingum með sögu um sár og hjá öldruðum. Íhuga skal samsetta meðferð með verndandi lyfjum (t.d. mísóprostóli eða prótonpumpuþemlum) handa þessum sjúklingum og handa sjúklingum sem þurfa á samhliða meðferð að halda með asetýlsalisýlsýru í litlum skömmtum eða með öðrum virkum efnum sem líklegt er að auki hættu á kvillum í meltingarfærum (sjá hér að neðan og kafla 4.5).

Ráðleggja skal sjúklingum með sögu um eiturvekanir í meltingarfærum, einkum öldruðum, að tilkynna um öll óvenjuleg kviðeinkenni (einkum blæðingu frá meltingarfærum).

Ráðlagt er að gæta varúðar hjá sjúklingum sem fá samhliða lyf sem gætu aukið hættuna á sárum eða blæðingu, svo sem heparín, segavarnarlyf á borð við warfarín eða önnur bólgueyðandi verkjalyf, þ.m.t. asetýlsalisýlsýru sem gefin er í skömmtum sem hafa bólgueyðandi virkni (≥ 1 g ef teknir eru stakir skammtar eða ≥ 3 g sem heildardagsskammtur) (sjá kafla 4.5).

Alvarleg húðviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um lífshættuleg húðviðbrögð (Stevens-Johnson heilkenni [SJS] og húðþekjudreplos [TEN]) við notkun meloxíkams. Upplýsa skal sjúklinga um teikn og einkenni og fylgjast skal náið með þeim hvað varðar húðviðbrögð. Mesta hættan á Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudreplosi er á fyrstu vikum meðferðar. Ef sjúklingur hefur fengið Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudreplos við notkun meloxíkams má aldrei aftur gefa viðkomandi sjúklingi Zynrelef.

Eftirlit með lifrar- og nýrnastarfsemi

Tilkynnt hefur verið um stöku hækkun transaminasagilda í sermi, hækkun gallrauða í sermi eða annarra breyta hvað varðar lifrarstarfsemi, auk hækkunar kreatíníns í sermi og þvagefnis í blóði og einnig aðrar raskanir á rannsóknarbreytum við notkun meloxíkams. Flest þessara tilvika höfðu með skammvinn og léttvæg frávík að gera. Fylgjast skal með sjúklingum hvað varðar teikn um versnun lifrar- eða nýrnastarfsemi.

Eiturvekanir á nýru og skert nýrnastarfsemi

Vart hefur orðið við eiturvekanir á nýru hjá sjúklingum þar sem prostaglandín í nýrum gegna uppbótarhlutverki við að viðhalda gegnflæði nýrna. Hjá þessum sjúklingum getur gjöf bólgueyðandi verkjalyfja valdið skammtaháðri minnkun á myndun prostaglandína og einnig minnkun á blóðflæði um nýru sem getur flýtt fyrir greinilegri nýrnabilun. Þeir sem eiga þessi viðbrögð helst á hættu eru sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi, nýrungaheilkenni, nýrnakvilla í tengslum við rauða úlfa, vökvaskort, blóðmagnsskort, hjartabilun, verulega vanstarfsemi lifrar, þeir sem taka þvagræsilyf, angíótensín breytiensímhemla (ACE hemla) eða angíótensín-II blokka og einnig aldraðir.

Hafa skal eftirlit með nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi, hjartabilun, vökvaskort eða blóðmagnsskort eftir gjöf Zynrelef.

Áhrif meloxíkams á nýrun kunna að hraða á versnun vanstarfsemi nýrna hjá sjúklingum sem þegar eru með nýrnasjúkdóm.

Engar upplýsingar liggja fyrir úr klínískum samanburðarrannsóknum hvað varðar notkun meloxíkams hjá sjúklingum með langt genginn nýrnasjúkdóm. Þar sem sum umbrotsefni meloxíkams skiljast út um nýrun er ekki mælt með notkun Zynrelef handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi sem hafa gengist undir skilun, nema búist sé við að ávinningur vegi þyngra en hættan á versnun nýrnastarfsemi. Ekki má nota Zynrelef hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi sem hafa ekki gengist undir skilun (sjá kafla 4.3).

Skert lifrarstarfsemi

Þar sem búpívakaín umbrotar í lifur skal gæta varúðar við notkun stórra skammta hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm. Hættan á blóðvökvaþéttni sem getur valdið eiturvefnum er aukin hjá sjúklingum með verulegan lifrarsjúkdóm vegna skorts á getu til eðlilegra umbrota hvað varðar staðeyfilyf. Ekki má nota Zynrelef hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Blóðkalíumhækkun

Tilkynnt hefur verið um aukna þéttni kalíums í sermi, þ.m.t. blóðkalíumhækkun, í tengslum við meloxíkam hjá sjúklingum sem eru með sykursýki eða fá samhliða meðferð sem vitað er til að auki þéttni kalíums. Zynrelef skal aðeins nota handa sjúklingum með blóðkalíumhækkun ef ávinningurinn vegur þyngra en áhættan.

Brjóskeysing

Tilkynnt hefur verið um brjóskeysingu eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem fengu samfelld innrennsli í lið með staðeyfilyfjum eftir aðgerð. Flest tilfelli brjóskeysingar sem tilkynnt hefur verið um komu fram í axlarlið. Þar sem ýmsir orsakapættir eru fyrir hendi og ósamræmi er í vísindalegum heimildum hvað varðar verkunarhátt, hefur orsakasamband ekki verið staðfest. Forðast skal samfelld innrennsli í lið með Zynrelef.

Skert sáragræðsla

Vart varð við skerta sáragræðslu hjá sjúklingum eftir skurðaðgerð til að rétta stórutá (sjá kafla 4.8). Ef um lítil og þröng skurðsvæði er að ræða skal forðast að gefa of mikið magn (sjá kafla 4.2).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Búpívakaín

Búpívakaín skal nota með varúð hjá sjúklingum sem fá önnur staðeyfilyf eða virk efni sem hafa svipaða byggingu og staðeyfilyf af gerð amíða, t.d. tiltekin lyf við taktruflunum á borð við lídókaín og mexiletín, þar sem altækar eiturvekanir hafa samlegðaráhrif (sjá kafla 4.4).

Meloxíkam

ACE hemlar, angíótensín-II blokkar

Bólguþandi verkjalyf kunna að draga úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum ACE hemla, angíótensín-II blokka eða beta-blokka (þ.m.t. própranolóls).

Hjá sjúklingum sem eru aldraðir, með vökvaskort (þ.m.t. þeir sem fá meðferð með þvagræsilyfjum) eða með skerta nýrnastarfsemi getur samhliða gjöf bólguþandi verkjalyfs með ACE hemlum eða angíótensín-II blokkum valdið versnun nýrnastarfsemi sem venjulega er afturkræf, þ.m.t. hugsanlega bráðri nýrnablun.

Hafa skal eftirlit með sjúklingum sem fá ACE hemla, angíótensín-II blokka eða betablokka eftir meðferð með Zynrelef til að tryggja að ákjósanlegum blóðþrýstingi sé náð. Hafa skal eftirlit með sjúklingum sem eru aldraðir, með vökvaskort eða með skerta nýrnastarfsemi hvað varðar teikn um versnun nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Þvagræsilyf

Hafa skal eftirlit með sjúklingum sem taka þvagræsilyf eftir meðferð með Zynrelef hvað varðar teikn um versnun nýrnastarfsemi auk þess sem tryggja skal verkun þvagræsilyfja, þ.m.t. blóðþrýstingslækkandi áhrif.

Litíum

Tilkynnt hefur verið um að bólgueyðandi verkjalyf auki gildi litíums í blóðinu (vegna minnkaðs útskilnaðar litíums um nýrun) svo það kunni að ná gildum sem valda eiturveknum. Samhliða notkun litíums og bólgueyðandi verkjalyfja er ekki ráðlögð. Ef notkun Zynrelef með litíum virðist nauðsynleg skal hafa eftirlit með sjúklingum hvað varðar teikn um eiturvekanir af völdum litíums eftir meðferð með Zynrelef.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Zynrelef á meðgöngu hjá mönnum.

Búpívakaín

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun búpívakaíns á meðgöngu. Dýraránnsóknir hafa sýnt minnkaða lifun afkvæma og eiturvekanir á fósturvísu (sjá kafla 5.3).

Meloxíkam

Hömlun nýmyndunar prostaglandína getur haft skaðleg áhrif á meðgöngu og/eða á þroska fósturs/fósturvísis. Upplýsingar úr faraldsfræðilegum rannsóknum gefa til kynna aukna hættu á fósturláti, hjartagöllum og kviðarklofa eftir notkun lyfja sem hamla nýmyndun prostaglandína á fyrsta hluta meðgöngu. Heildarhættan á vansköpunum í hjarta og æðum jókst frá því að vera innan við 1% í það að vera allt að u.þ.b. 1,5%. Talið er að áhættan aukist með skammtastærð og lengd meðferðar. Hjá dýrum kom í ljós að gjöf lyfja sem hamla nýmyndun prostaglandína veldur aukinni tíðni fósturláta fyrir og eftir hreiðrun og banvænum áhrifum hjá fósturvísu/fóstrum. Auk þess hefur verið tilkynnt um aukið nýgengi ýmis konar vanskapana, þ.m.t. í hjarta og æðum, hjá dýrum sem fengu lyf sem hamla nýmyndun prostaglandína meðan á líffæramyndun stóð.

Frá því á 20. viku meðgöngu og eftir það getur meloxíkam í Zynrelef valdið legvatnsþurrð sem er tilkomin vegna truflunar á nýrnastarfsemi hjá fósturi. Þetta getur gerst stuttu eftir meðferð og er yfirleitt afturkræft. Auk þess hefur verið greint frá þrengingu á slagæðarási eftir meðferð með meloxíkami á öðrum þriðjungi meðgöngu sem að mestu leyti gekk til baka eftir að meðferð var hætt. Því skal ekki nota Zynrelef á fyrsta og öðrum þriðjungi meðgöngu, nema brýna nauðsyn beri til. Ef Zynrelef er notað af konu sem er að reyna að verða þunguð, eða á fyrsta eða öðrum þriðjungi meðgöngu, skal hafa skammtinn eins lítinn og mögulegt er. Íhuga skal eftirlit á meðgöngu með tilliti til legvatnsþurrðar og þrengingar á slagæðarási í nokkra daga eftir útsetningu fyrir Zynrelef frá 20. viku meðgöngu og eftir það.

Á síðasta þriðjungi meðgöngu geta öll lyf sem hamla nýmyndun prostaglandína valdið útsetningu fósturs fyrir eftirfarandi:

- Eiturvekanir á hjarta og lungu (ásamt snemmkominni þrengingu/lokun slagæðarásar og lungnaháþrýstingi).
- Vanstarfsemi nýrna (sjá hér að ofan).

Móður og nýbura við lok meðgöngu, fyrir:

- Húsanleg lenging blæðingartíma vegna hindrunar á samloðun blóðflagna sem geta jafnvel átt sér stað við mjög litla skammta.
- Hömlun samdráttar í legi sem veldur seinkun eða lengingu á fæðingu.

Af þessum sökum, vegna meloxíkam þáttarins, má ekki nota Zynrelef á síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Brjóstagjöf

Búpívakaín og meloxíkam skiljast út í brjósamjólk í litlu magni. Samkvæmt klínískri rannsókn yrði áætlaður heildarskammtur úr brjósamjólki hjá ungbarninu af búpívakaíni og meloxíkami 0,3% og 1,0% af þyngdaraðlöguðum skammti móður, að meðaltali.

Hins vegar, vegna þess að áhrif Zynrelef útsetningar á nýbura/ungbörn á brjósti eru ekki þekkt þarf að vega og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar með Zynrelef fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hefja eða stöðva eigi tímabundið brjóstgjöf.

Frjósemi

Rannsóknir hafa ekki verið framkvæmdar til að meta áhrif Zynrelef á frjósemi karla og kvenna.

Notkun meloxíkams kann að skerða frjósemi kvenna sem reyna að verða þungaðar. Hjá konum sem eiga erfitt með að verða þungaðar eða ef verið er að rannsaka frjósemi, skal aðeins nota Zynrelef ef ávinningurinn vegur þyngra en áhættan.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Búpívakaín hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Verið getur að Zynrelef hafi mjög væg áhrif á andlega hæfni og samhfingu, jafnvel þótt engar greinilegar eitruverkanir á miðtaugakerfi komi í ljós, og þetta getur skert hreyfigetu og árvekni tímabundið.

4.8 Aukaverkanir

Öryggissamantekt

Algengasta aukaverkunin var sundl (15,1%).

Tafla með lista yfir aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir eru byggðar á reynslu í klínískum rannsóknum og skráðar samkvæmt flokkun eftir líffærum og tíðni í töflu 1 hér að neðan. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðni aukaverkana er skráð með eftirfarandi flokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

Tafla 1: Tilkynntar aukaverkanir vegna Zynrelef

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar
Taugakerfi	Sundl	Bragðskynstruflun
Hjarta		Hægtaktur
Æðar		Lágþrýstingur
Húð og undirhúð		Óeðlileg lykt af húð
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Húðbeðsbólga Skert græðsla* Staðbundin viðbrögð Staðbundinn þroti Staðbundinn roði Þroti í útlimum

* Vart varð við skerta sárgræðslu, þ.m.t. opnun sára, hjá sjúklingum eftir skurðaðgerð til að rétta stórutá (líkan með skurðaðgerð þar sem um lítil og þröng skurðsvæði er að ræða til ídreypingar með lyfinu).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Búpívakain

Ef inndæling búpívakains á sér óvart stað í æð getur það valdið tafarlausum (innan nokkurra sekúndna eða mínútna), altækum eiturveknum. Ef ofskömmtn á sér stað koma altækar eiturvekanir síðar fram (15-60 mínútnum eftir inndælingu) vegna hægari hækkunar á þétni staðeyfilyfs í blóðinu.

Bráðar altækar eiturvekanir

Altækar eiturvekanir hafa fyrst og fremst áhrif á miðtaugakerfi og hjarta og æðar.

Eiturvekanir í miðtaugakerfi

Eiturvekanir í miðtaugakerfi eru stigmælanleg svörun þar sem einkenni og teikn halda áfram að versna. Fyrstu einkennin eru venjulega náladofi umhverfis munninn, dofi í tungu, vægur svimi, ofnæm heyrn, eyrnasuð og sjóntruflanir. Tormæli, vöðvakippir eða skjálfti eru alvarlegri einkenni og fyrirboði útbreiddra krampa. Þessum einkennum má ekki rugla saman við einkenni taugaveiklunar.

Meðvitundarleysi og alflog (grand mal) geta komið fram í kjölfarið og staðið frá fáum sekúndum upp í nokkrar mínútnur. Súrefnisskortur og koltvísýringshækkun koma fljótt fram í kjölfar krampa vegna aukinnar vöðvavirkni, auk þess sem truflun verður á öndun og starfsemi öndunarvega kann að skerðast. Í alvarlegum tilvikum getur öndunarstöðvun átt sér stað. Blóðsýring, blóðkalíumhækkun og súrefnisskortur auka og lengja eiturvekanir staðeyfilyfja.

Bati kemur fram vegna endurdreifingar staðeyfilyfsins frá miðtaugakerfi, auk umbrota og útskilnaðar í kjölfarið. Bati getur verið hraður nema ef mjög stórir skammtar af búpívakaini hafi verið gefnir með inndælingu.

Eiturvekanir í hjarta og æðum

Eiturvekanir í hjarta og æðum geta komið fram í alvarlegum tilvikum og sjást venjulega í kjölfar teikna um eiturvekanir í miðtaugakerfi. Hugsanlegt er að engin forboðaeinkenni í miðtaugakerfi komi fram hjá sjúklingum við mikla slævingu eða almenna svæfingu. Lágþrýstingur, hægtaktur, taktruflanir og jafnvel hjartastopp geta komið fram við háa altæka þétni staðeyfilyfja, en í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur hjartastopp átt sér stað án forboðaeinkenna í miðtaugakerfi.

Meðferð bráðra eiturvekana

Ef einkenni bráðra eiturvekana koma fram, skal samstundis stöðva gjöf Zynrelef.

Gefa skal súrefni við fyrstu merki um eiturvekanir.

Fyrsta skrefið við meðhöndlun krampa, auk skertrar öndunar eða öndunarstöðvunar, felur í sér að tryggja tafarlaust að öndunarvegum sé haldið opnum og veita öndunarstuðning eða stýrða öndun með súrefni og gjafabúnaði sem gerir það kleift að veita tafarlaust jákvæðan þrýsting í öndunarveg með öndunargrímu. Um leið og búið er að tryggja öndun skal meta blóðrásarvirkni og hafa skal í huga að lyf sem eru notuð til að meðhöndla krampa hafa stundum bælandi áhrif á blóðrás þegar þau eru gefin í bláæð. Ef krampar hverfa ekki þrátt fyrir nægan öndunarstuðning og ef ástand blóðrásar leyfir, má gefa örlítið stigaukna skammta af barbitúráti með afar stutta virkni (á borð við tíópental eða tíamýlal) eða bensódíasepíni (á borð við díasepam) í bláæð. Læknirinn þarf að þekkja þessi krampaleysandi lyf áður en deyfilyf eru gefin. Stuðningsmeðferð vegna bælingar á blóðrás getur kallað á gjöf vökva í bláæð og æðaprengilyf sem hentar klínískum aðstæðum (á borð við efedrín, til þess að örva samdráttargetu hjartavöðva), eftir því sem við á.

Ef krampar og bæling á hjarta og æðum eru ekki meðhöndluð tafarlaust getur slíkt valdið súrefnisskort, blóðsýringu, hægtakti, taktruflunum og hjartastoppi. Ef hjartastopp á sér stað skal hefja hefðbundnar hjarta- og lungnalífgunaraðgerðir.

Hugsanlega er viðeigandi að framkvæma barkapræðingu, gefa lyf og nota þá tæknilegu kunnáttu sem læknirinn býr yfir eftir fyrstu súrefnisgjöf með öndunargrímu ef erfitt reynist að viðhalda öndunarvegum opnum eða ef þörf er á lengri öndunaraðstoð (öndunarstuðningi eða stýrðri öndun).

Meloxíkam

Takmörkuð reynsla er af ofskömmtn meloxíkams.

Einkenni sem koma fram eftir bráða ofskömmtn bólgueyðandi verkjalyfja takmarkast venjulega við svefnhöfga, svefndrunga, ógleði, uppköst og uppmagálsverki sem ganga yfirleitt til baka við stuðningsmeðferð. Blæðing getur átt sér stað frá meltingarfærum. Bráðaofnæmislik viðbrögð geta komið fram eftir ofskömmtn.

Meðhöndla skal sjúklinga með einkennamiðaðri stuðningsmeðferð eftir ofskömmtn Zynrelef.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Deyfilyf, staðdeyfilyf (amíð), ATC-flokkur: Liggur ekki fyrir

Verkunarháttur

Zynrelef er samsett forðalyf í föstum skömmtn sem inniheldur búpívakaín og meloxíkam. Í u.þ.b. 72 klst. eftir að Zynrelef er borið á skurðsvæði losar það búpívakaín og meloxíkam, sem síðan frásogast í aðliggjandi vefi. Meloxíkam er talið stjórna bólgu í vef og gerir því sýrustig stöðugt, auk þess sem það eflir áhrif búpívakaíns sem veldur aukningu á verkjastillandi áhrifum.

Búpívakaín er staðdeyfilyf af gerð amíða sem hefur bæði deyfandi og verkjastillandi áhrif. Í stórum skömmtn veitir það deyfandi áhrif fyrir skurðaðgerðir en í minni skömmtn skerðir það snertiskyn (verkjastillandi áhrif) en dregur síður úr hreyfigetu.

Meloxíkam er bólgueyðandi verkjalyf af flokki oxíkama sem hefur bólgueyðandi, verkjastillandi og hitalækkandi áhrif. Nákvæmur verkunarháttur þess er enn ekki þekktur. Meloxíkam hamlar lífefnamyndun prostaglandína sem eru þekktir bólgumiðlar.

Lyfhrif

Búpívakaín

Búpívakaín veldur afturkræfti blokkun á dreifingu boða í taugatrefjum með því að koma í veg fyrir að natríumjónir færast inn á við gegnum frumuhimnu taugatrefja. Natríumgöng taugahimnunnar eru talin vera viðtaki sameinda staðdeyfilyfja.

Staðdeyfilyf kunna að hafa svipuð áhrif á örvanlegar himnur, t.d. í heila og hjartavöðva. Ef óeðlilega mikið magn virka efnisins kemst í altæka blóðrás geta einkenni og teikn eiturvekana komið fram í miðtaugakerfi og hjarta og æðum.

Eiturvekanir í miðtaugakerfi (sjá kafla 4.9) koma venjulega fram á undan áhrifum á hjarta og æðar þar sem eiturvekanir í miðtaugakerfi koma fram við lægri þéttni í blóðvökva. Bein áhrif staðdeyfilyfja á hjartað geta verið hæg leiðni, neikvæð samdráttarhæfni og jafnvel hjartastopp.

Verkun og öryggi

Verkun Zynrelef var metin í 2 fjölsetra, tvíblindum samanburðarrannsóknnum með samhliða hóp og samanburði við virkt lyf og lyfleysu.

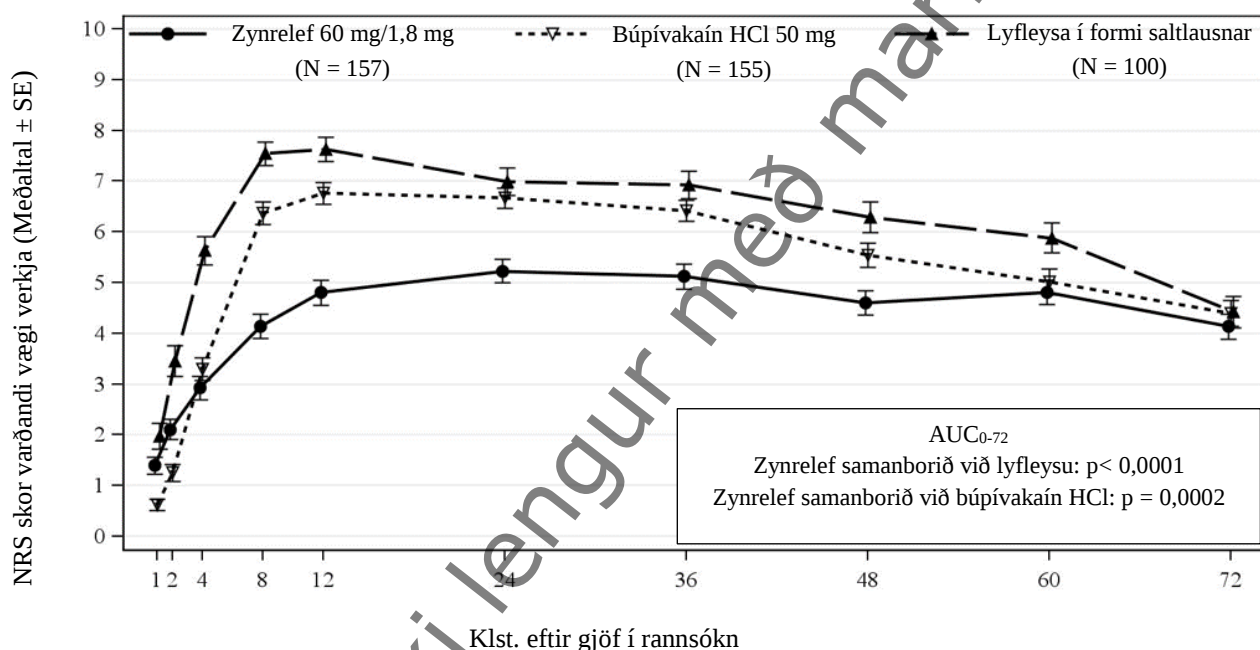
Rannsókn 301 (Skurðaðgerð til að rétta stórutá)

Alls var 412 sjúklingum sem gengust undir skurðaðgerð til að rétta stórutá á öðrum fæti, með beinskurði og festingu samhliða Mayo-deyfingu með lídókaíni, slembiraðað í 1 af eftirfarandi 3 meðferðarhópum í hlutfallinu 3:3:2 (í þessari röð): Zynrelef 60 mg/1,8 mg, búpívakaín hýdróklóríð 50 mg eða lyfleysa í formi saltlausnar. Meðalaldur sjúklinga var 47 ár (á bilinu 18 til 77 ára) og flestir

sjúklingarnir voru kvenkyns (86%). Zynrelef var borið beint á skurðsvæðið að aðgerð lokinni, eftir síðustu skolun og sog og áður en svæðinu var lokað. Búpívakain hýdróklóríð og lyfleysa í formi saltlausnar voru gefin með inndælingu og ídreypingu, í þessari röð. Vægi verkja var metið af sjúklingum með talnaskala (NRS) frá 0 til 10 þar til 72 klst. eftir skömmtun. Að aðgerð lokinni var engin ákveðin verkjalyfjaáætlun til staðar. Hins vegar fengu sjúklingar úrlausnarmeðferð með verkjalyfjum eftir þörfum (10 mg oxýkódon til inntöku á 4 klst. fresti, 10 mg af morfíni í bláæð á 2 klst. fresti og/eða 1.000 mg parasetamol til inntöku á 6 klst. fresti).

Niðurstöður voru jákvæðar hvað varðar aðalendapunkt og alla 4 megin aukaendapunktana. Zynrelef dró verulega úr AUC meðalgildi skora á talnaskala A varðandi vægi verkja og sýndi virkni fyrstu 72 klst. eftir skurðaðgerð samanborið við bæði lyfleysu í formi saltlausnar (aðalendapunktur) og búpívakain HCl (Mynd 1). Zynrelef dró einnig verulega úr neyslu ópíóíða og jók verulega það hlutfall einstaklinga sem þurftu ekki á úrlausnarmeðferð með ópíóíðum að halda eftir aðgerð (voru lausir við ópíóíða) (Tafla 2).

Mynd 1: Meðalvægi verkja á 72 klst. tímabili í rannsókn 301 (skurðaðgerð til að rétta stórutá)



Tafla 2: Notkun ópíóíða á 72 klst. tímabili í rannsókn 301 (skurðaðgerð til að rétta stórutá)

		Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 157)	Búpívakain hýdróklóríð 50 mg (N = 155)	Lyfleysa í formi saltlausnar (N = 100)
Heildarneysla ópíóíða^a í 0-72 klst.	Miðgildi	13	18	25
	p-gildi samanborið við lyfleysu í formi saltlausnar	< 0,0001		
	p-gildi samanborið við búpívakain hýdróklóríð	0,0022		
Engin notkun ópíóíða í 0-72 klst.	n (%)	45 (29%)	17 (11%)	2 (2%)
	p-gildi samanborið við lyfleysu í formi saltlausnar	< 0,0001		
	p-gildi samanborið við búpívakain hýdróklóríð	0,0001		

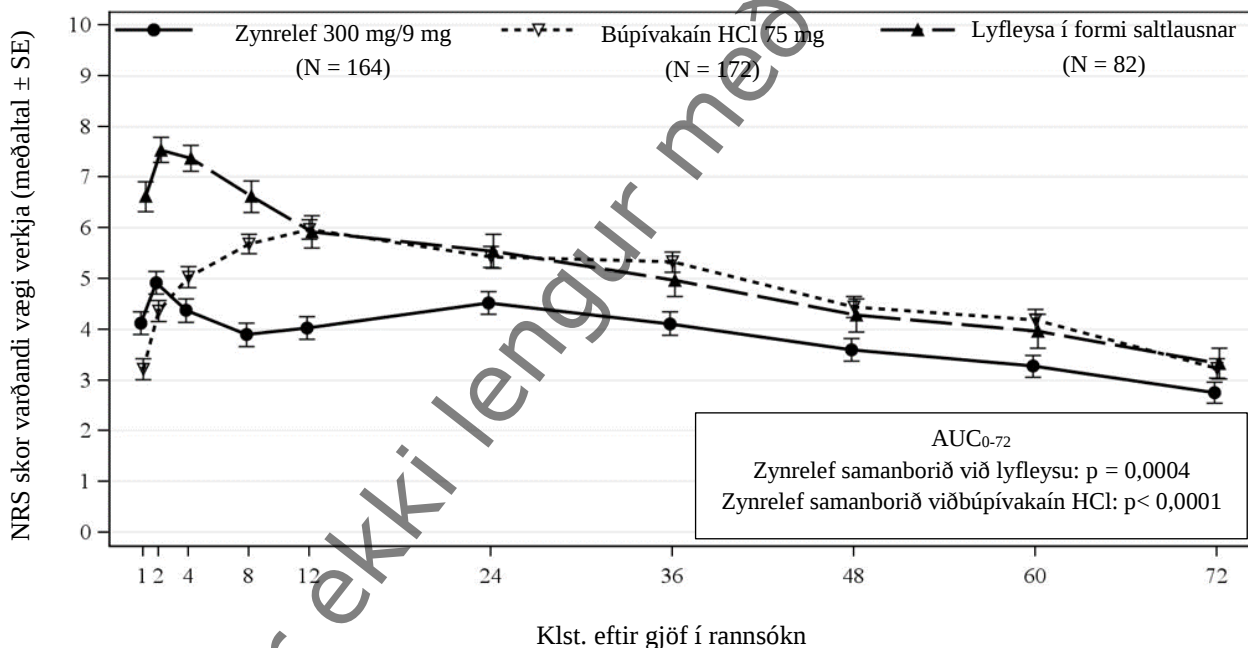
^a Sem jafngildi milligramma af morfíni í bláæð (IV MME).

Rannsókn 302 (Haulsaumur í nára)

Alls var 418 sjúklingum sem gengust undir opinn haulsaum í nára með neti og við svæfingu, slembiraðað í 1 af eftirfarandi 3 meðferðarhópum í hlutfallinu 2:2:1 (í þessari röð): Zynrelef 300 mg/9 mg, búpívakaín hýdróklóríð 75 mg eða lyfleysa í formi saltlausnar. Meðalaldur sjúklinga var 49 ár (á bilinu 18 til 83 ára) og flestir sjúklingarnir voru karlkyns (94%). Zynrelef var borið beint á skurðsvæðið að aðgerð lokinni, eftir síðustu skolun og sog á hverju fellslagi og áður en svæðinu var lokað. Búpívakaín hýdróklóríð og lyfleysa í formi saltlausnar voru gefin með inndælingu og ídreypingu, í þessari röð. Vægi verkja var metið af sjúklingum með talnaskala (NRS) frá 0 til 10 þar til 72 klst. eftir skömmtnun. Að aðgerð lokinni var engin ákveðin verkjalyfjaáætlun til staðar. Hins vegar fengu sjúklingar úrlausnarmeðferð með verkjalyfjum eftir þörfum (10 mg oxýkódon til inntöku á 4 klst. fresti, 10 mg af morfíni í bláæð á 2 klst. fresti og/eða 1.000 mg parasetamol til inntöku á 6 klst. fresti).

Niðurstöður voru jákvæðar hvað varðar aðalendapunkt og alla 4 megin aukaendapunktana. Zynrelef dró verulega úr AUC meðalgildi skora á talnaskala A varðandi vægi verkja og sýndi virkni fyrstu 72 klst. eftir skurðaðgerð samanborið við bæði lyfleysu í formi saltlausnar (aðalendapunktur) og búpívakaín HCl (Mynd 2). Zynrelef dró einnig verulega úr neyslu ópíóíða og jók verulega það hlutfall einstaklinga sem voru lausir við ópíóíða (Tafla 3).

Mynd 2: Meðalvægi verkja (talnaskali) á 72 klst. tímabili í rannsókn 302 (hauksaumur)



Tafla 3: Notkun ópíóíða á 72 klst. tímabili í rannsókn 302 (hauksaumur)

		Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 164)	Búpívakaín hýdróklóríð 75 mg (N = 172)	Lyfleysa í formi saltlausnar (N = 82)
Heildarneysla ópíóíða^a í 0-72 klst	Miðgildi	0	7	11
	p-gildi samanborið við lyfleysu í formi saltlausnar	0,0001		
	p-gildi samanborið við búpívakaín hýdróklóríð	0,0240		
Engin notkun ópíóíða í 0-72 klst.	n (%)	84 (51%)	69 (40%)	18 (22%)
	p-gildi samanborið við lyfleysu í formi saltlausnar	< 0,0001		
	p-gildi samanborið við búpívakaín hýdróklóríð	0,0486		

^a Sem jafngildi milligramma af morfíni í bláæð (IV MME).

Aðgerðir sem ekki hafa verið metnar með Zynrelef

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun í tengslum við stórar skurðaðgerðir, þ.m.t. skurðaðgerðir á kvið, æðum og brjóstholi (sjá kafla 4.4).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Zynrelef hjá einum eða fleiri undirhópum barna við bráðum verkjum eftir aðgerð (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Staðbundin notkun Zynrelef á skurðsvæði veitir greinanleg altæk gildi í blóðvökva í 72 klst. hvað varðar búpívakaín og í 120 klst. hvað varðar meloxíkam. Altæk gildi búpívakaíns í blóðvökva eftir notkun Zynrelef samsvara verkun lyfsins.

Frásög

Zynrelef er forðalyf sem inniheldur búpívakaín og meloxíkam, sem gefið er með gjafabúnaði með fjölliðu. Eftir að stakur skammtur er notaður af Zynrelef eru búpívakaín og meloxíkam losuð samtímis úr fjölliðunni í u.þ.b. 3 daga.

Lyfjahvarfabreytur hvað varðar búpívakaín og meloxíkam í Zynrelef voru metnar eftir fjölda skurðaðgerða.

Lýsandi tölfraði hvað varðar lyfjahvarfabreytur viðeigandi skammta af Zynrelef í hverri rannsókn er að finna í töflu 4.

Tafla 4: Samantekt á lyfjabreytum hvað varðar búpívakaín og meloxíkam eftir gjöf stakra skammta af Zynrelef

Virkt innihaldsefni	Breyta	Skurðaðgerð til að rétta stórutá: Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 17)	Haulsaumur: Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 16)
Búpívakaín	C _{max} (ng/ml)	53,6 (32,6)	271 (147)
	t _{max} (klst.)	3,00 (1,55-24,08)	18,22 (3,10-30,28)
	AUC _(0-t) (klst.×ng/ml)	1.650 (1.130)	14.900 (8.470)
	AUC _(inf) (klst.×ng/ml)	1.680 (1.190)	15.300 (8.780)
Meloxíkam	C _{max} (ng/ml)	25,6 (13,8)	225 (96,3)
	t _{max} (klst.)	18,02 (8,13-60)	53,72 (24,2-96,02)
	AUC _(0-t) (klst.×ng/ml)	1.600 (915)	18.600 (7.860)
	AUC _(inf) (klst.×ng/ml)	1.660 (1.050)	15.500 (NC ^a)

AUC = flatarmál undir ferli; NC = ekki útreiknað.

Athugasemd: Hreint meðaltal (staðalfrávik) nema t_{max} við miðgildi (bil). Skammtar af Zynrelef eru skráðir sem búpívakaín skammtur (mg)/meloxíkam skammtur (mg).

^a Upplýsingar um brotthvarfsfasa fengust ekki hjá nægum fjölda sjúklinga; staðalfrávik var ekki reiknað út.

Dreifing

Eftir að búpívakaín og meloxíkam hafa losnað úr Zynrelef og frásogast á altækan hátt, er búist við að dreifing búpívakaíns og meloxíkams verði sú sama og hvað varðar aðrar lausnir sem innihalda búpívakaín hýdróklóríð eða meloxíkam til inntöku.

Búpívakaín

Heildarúthreinsun búpívakaíns í blóðvökva er 0,58 l/mín., dreifingarrúmmálið við jafnvægi er 73 l og millistig útdrátthlutfalls lifrar er 0,38 í kjölfar gjafar í bláæð. Það binst að mestu leyti alfa-l-sýruglýkópróteini og binding þess í blóðvökva er 96%.

Meloxíkam

Meloxíkam binst blóðvökvapróteinum að mjög miklu leyti, einkum albúmini (99%). Meloxíkam berst í liðvökva og veitir þar þéttni sem nemur u.þ.b. helmingi af blóðvökvapéttni. Dreifingarrúmmálið er lítið, eða að meðaltali 11 l. Breytileiki milli einstaklinga er u.þ.b. 30-40%.

Umbrot

Búpívakaín

Búpívakaín umbrotar verulega í lifur, fyrst og fremst með vatnsrofi yfir í 4-hýdroxý-búpívakaín og með N-afalkýlun yfir í pípekóloxýlídíð (PPX), sem hvoru tveggja er fyrir tilstilli sýtokróms P450 (CYP) 3A4. Þéttni PPX og 4-hýdroxý-búpívakaíns í blóðvökva eftir gjöf búpívakaíns er lítil samanborið við móðurlyfið. Umbrotsefnin hafa minni lyfjafræðilega virkni en búpívakaín.

Meloxíkam

Meloxíkam gengst undir veruleg umbrot í lifur. Fjögur mismunandi umbrotsefni meloxíkams komu fram í þyagi og voru öll lyfjafræðilega óvirk. Megin umbrotsefnið, 5'-karboxýmeloxíkam (60% af skammtinum), verður til við oxun milliumbrotsefnisins 5'-hýdroxýmetýlmeloxíkams, sem skilst einnig út í minna mæli (9% af skammtinum). *In vitro* rannsóknir gefa til kynna að CYP2C9 hafi mikilvægu hlutverki að gegna varðandi þetta umbrotaferli en að ísóensímið CYP3A4 gegni þar minna hlutverki. Peroxídasavirkni sjúklingsins ber líklega ábyrgð á hinum umbrotsefnunum tveimur sem eru 16% og 4% af gefnum skammti, í þessari röð.

Brotthvarf

Eftir að búpívakaín og meloxíkam losna úr Zynrelef og frásogast á altækan hátt, má búast við að útskilnaður þeirra sé sá sami og hvað varðar aðrar lausnir sem innihalda búpívakaín hýdróklóríð eða meloxíkam til inntöku.

Búpívakaín

U.þ.b. 1% af búpívakaíni skilst út með þvagi sem óbreytt lyf innan 24 klst. og u.þ.b. 5% sem PPX. Miðgildi helmingunartíma ($t_{1/2}$) búpívakaíns úr Zynrelef er u.þ.b. 14 til 15 klst.

Meloxíkam

Meloxíkam skilst að mestu leyti út í formi umbrotsefna og slíkt á sér stað í svipuðu magni með þvagi og hægðum. Innan við 5% af dagsskammti skiljast út í óbreyttu formi í hægðum, en aðeins skiljast út leifar af móðurefninu í þvagi. Miðgildi helmingunartíma ($t_{1/2}$) meloxíkams úr Zynrelef er u.þ.b. 22 til 25 klst. Heildarúthreinsun í blóðvökva er að meðaltali 8 ml/mín.

Sérstakir sjúklingahópar

Eftir að búpívakaín og meloxíkam hafa losnað úr Zynrelef og frásogast á altækan hátt, er búist við sömu áhrifum hvað varðar skerta lifrar- og nýrnastarfsemi og á við um önnur lyfjaform sem innihalda búpívakaín og meloxíkam.

Skert lifrar-/nýrnastarfsemi

Úthreinsun búpívakaíns fer nánast algjörlega fram fyrir tilstilli umbrota í lifur og er næmari fyrir breytingum á eðlislægri virkni lifrarensíma en gegnflæði í lifur.

Hvorki vanstarfsemi lifrar né væg eða í meðallagi skert nýrnastarfsemi hafa veruleg áhrif á lyfjahvörf meloxíkams. Þegar um verulega nýrnabilun er að ræða getur aukið dreifingarrúmmál valdið hærri þéttni óbundins meloxíkams (sjá kafla 4.3 og kafla 4.4).

Aldraðir

Í kjölfar skömmtunar meloxíkams til inntöku, var meðalúthreinsun í blóðvökva við stöðugt ástand örlítið minni en tilkynnt var um hjá yngri einstaklingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar varðandi Zynrelef, búpívakaín og meloxíkam benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á almennum eiturverkunum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Engar vísbendingar hafa komið fram varðandi stökkbreytandi áhrif meloxíkams, hvort sem er *in vitro* eða *in vivo*. Ekki varð vart við hættu á krabbameinsvaldandi áhrifum í tengslum við meloxíkam hjá rottum og músum við skammta sem voru miklu stærri en skammtar við klíniska notkun. Engar langtímarannsóknir hafa verið framkvæmdar hjá dýrum til að meta líkur á stökkbreytingum og krabbameinsvaldandi áhrifum í tengslum við Zynrelef og búpívakaín.

Búpívakaín berst yfir fylgju. Í rannsóknum á eiturverkunum á æxlun varð vart við minni lifun hjá afkvæmum hjá rottum og dauða fósturvísa hjá kanínum við skammta af búpívakaíni sem námu 1,9- eða 2,1-földum ráðlögðum hámarksskammti á dag af Zynrelef hjá mönnum (byggt á líkamsyfirborði við hámarksútsetningu á dag hjá einstaklingi sem vóg 60 kg). Rannsókn á búpívakaíni hjá rhesus öpum gaf til kynna breytt atferli eftir fæðingu þegar útsetning fyrir búpívakaíni átti sér stað við fæðingu.

Æxlunarrannsóknir þar sem meloxíkam var gefið rottum til inntöku sýndu fækkun egglosa og hamlandi áhrif á hreiðrun auk eiturverkana á fósturvísa (aukin fósturvisnun) við skammta sem ollu eiturverkunum hjá móður, sem námu 1 mg/kg og meira. Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun hjá rottum og kanínum sýndu ekki vansköpunaráhrif við skammta til inntöku sem voru allt að 4 mg/kg hjá rottum og 80 mg/kg hjá kanínum. Engin slík áhrif komu því fram við gildi sem voru hærri en

hámarksútsetning á dag fyrir meloxíkam hluta Zynrelef, sem nam 7,4- og 295-földum gildum (byggt á líkamsyfirborði við hámarksútsetningu á dag hjá einstaklingi sem vóg 60 kg). Eiturverkunum á fóstur í lok meðgöngu hefur verið lýst, eins og á við um öll lyf sem hamla nýmyndun prostaglandína.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

DETOSU/tríetýlen glýkól/tríetýlen glýkól pólýglýkólíðfjölíða
Tríasetín
Dímetyl sulfóxíð
Malínsýra

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við vatn, natríumklóríðlausn eða önnur lyf. Því lyfið verður mjög seigt og erfitt til lyfjagjafar.

Zynrelef má ekki komast í snertingu við póvídón-joðlausn.

6.3 Geymsluþol

60 mg/1,8 mg af búpívakaíni/meloxíkami: 2 ár
200 mg/6 mg af búpívakaíni/meloxíkami: 3 ár
400 mg/12 mg af búpívakaíni/meloxíkami: 3 ár
Geymsluþol eftir að umbúðir eru rofnar: Notið tafarlaust.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.
Aðeins má undirbúa lyfið rétt áður en það er gefið.

6.5 Gerð íláts og innihald

60 mg af búpívakaíni/1,8 mg af meloxíkami

Eitt 10 ml hettuglas af gerð I, 1 oddur með ventli fyrir hettuglas, ein 3 ml Luer-lock sprauta og 1 Luer-lock stjaka.

200 mg af búpívakaíni/6 mg af meloxíkami

Eitt 10 ml hettuglas af gerð I, 1 oddur með ventli fyrir hettuglas, ein 12 ml Luer-lock sprauta og 1 Luer-lock stjaka.

400 mg af búpívakaíni/12 mg af meloxíkami

Eitt 20 ml hettuglas af gerð I, 1 oddur með ventli fyrir hettuglas, tvær 12 ml Luer-lock sprautur og 2 Luer-lock stökur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Aðeins skal nota tæra lausn sem er laus við agnir.

Lausnin er einnota. Farga skal ónotaðri lausn.

Hettuglasið með Zynrelef er ekki sæft að utanverðu. Nauðsynlegt er að viðhafa algjöra smitgát meðan lyfið er meðhöndlað svo unnt sé að forðast örverumengun. Við undirbúning á skurðstofu er mælt með að 2 manna teymi undirbúi lyfið.

Zynrelef er seigfljóttandi lausn sem aðeins skal undirbúa og gefa með þeim hlutum sem fylgja aðgerðarpakkningu með Zynrelef.

Notkunarleiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn er að finna í fylgiseðli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. september 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISÉDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Zynrelef (60 mg+1,8 mg)/2,3 ml sáraforðalausrn
búpívakaíni/meloxíkani

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af lausrn inniheldur 29,25 mg af búpívakaíni og 0,88 mg af meloxíkani.

Hvert hettuglas gefur skammt sem nemur 60 mg/1,8 mg af búpívakaíni/meloxíkani.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig: DETOSU/tríetýlen glýkól/tríetýlen glýkól pólýglýkólíðfjölíða, tríasetín, dímetýl súlfoxíð, malínsýra.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Sáraforðalausrn

1 x 10 ml hettuglas, 1 oddur með ventli fyrir hettuglas, 1 Luer-lock sprauta og 1 Luer-lock stjaka.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í vefjaskemmd.
Aðeins einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

Undirbúið rétt fyrir notkun.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1478/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA MEÐ HETTUGLASI****1. HEITI LYFS**

Zynrelef (60 mg+1,8 mg)/2,3 ml sáraforðalaun
búpívakaín/meloxíkam

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af laun inniheldur 29,25 mg af búpívakaíni og 0,88 mg af meloxíkami.

Hvert hettuglas gefur skammt sem nemur 60 mg/1,8 mg af búpívakaíni/meloxíkami.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Sáraforðalaun
1 x 10 ml hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í vefjaskemmd.
Aðeins einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
Undirbúið rétt fyrir notkun.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Heron Therapeutics, B.V.

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1478/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN HETTUGLASS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Zynrelef (60 mg+1,8 mg)/2,3 ml sáraforðalausn
búpívakáín/meloxíkám
Til notkunar í vefjaskemmd

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGÐ, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

60 mg/1,8 mg/skammtur

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Zynrelef (200 mg+6 mg)/7 ml sáraforðalausrn
búpívakaíni/meloxíkani

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af lausrn inniheldur 29,25 mg af búpívakaíni og 0,88 mg af meloxíkani.

Hvert hettuglas gefur skammt sem nemur 200 mg/6 mg af búpívakaíni/meloxíkani.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: DETOSU/tríetýlen glýkól/tríetýlen glýkól pólýglýkólíðfjölíða, tríasetín, dímetýl súlfoxíð, malínsýra.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Sáraforðalausrn

1 x 10 ml hettuglas, 1 oddur með ventli fyrir hettuglas, 1 Luer-lock sprauta og 1 Luer-lock stjaka

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í vefjaskemmd.
Aðeins einnota.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

Undirbúið rétt fyrir notkun.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1478/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA MEÐ HETTUGLASI****1. HEITI LYFS**

Zynrelef (200 mg+6 mg)/7 ml sáraforðalausn
búpívakaíni/meloxíkami

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af lausn inniheldur 29,25 mg af búpívakaíni og 0,88 mg af meloxíkami.

Hvert hettuglas gefur skammt sem nemur 200 mg/6 mg af búpívakaíni/meloxíkami.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Sáraforðalausn
1 x 10 ml hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í vefjaskemmd.
Aðeins einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NE SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
Undirbúið rétt fyrir notkun.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Heron Therapeutics, B.V.

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1478/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN HETTUGLASS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Zynrelef (200 mg+6 mg)/7 ml sáraforðalausn
búpívakain/meloxíkam
Til notkunar í vefjaskemmd

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGÐ, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

200 mg/6 mg/skammtur

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Zynrelef (400 mg+12 mg)/14 ml sáraforðalausr
búpívakaín/meloxíkam

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af lausr inniheldur 29,25 mg af búpívakaíni og 0,88 mg af meloxíkami.

Hvert hettuglas gefur skammt sem nemur 400 mg/12 mg af búpívakaíni/meloxíkami.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: DETOSU/tríetýlen glýkól/tríetýlen glýkól pólýglýkólíðfjölliða, tríasetín, dímetýl súlfoxíð, malínsýra.

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Sáraforðalausr

1 x 20 ml hettuglas, 1 oddur með ventli fyrir hettuglas, 2 Luer-lock sprautur og 2 Luer-lock stjökur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í vefjaskemmd.
Aðeins einnota.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

Undirbúið rétt fyrir notkun.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1478/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA MEÐ HETTUGLASI****1. HEITI LYFS**

Zynrelef (400 mg+12 mg)/14 ml sáraforðalaun
búpívakaín/meloxíkam

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af laun inniheldur 29,25 mg af búpívakaíni og 0,88 mg af meloxíkami.

Hvert hettuglas gefur skammt sem nemur 400 mg/12 mg af búpívakaíni/meloxíkami.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Sáraforðalaun
1 x 20 ml hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í vefjaskemmd.
Aðeins einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
Undirbúið rétt fyrir notkun.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Heron Therapeutics, B.V.

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1478/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁLETRUN HETTUGLASS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Zynrelef (400 mg+12 mg)/14 ml sáraforðalausn
búpívakain/meloxíkam
Til notkunar í vefjaskemmd

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGÐ, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

400 mg/12 mg/skammtur

6. ANNÐ

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

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

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

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

búpívakaín/meloxíkám

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Zynrelef og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Zynrelef
3. Hvernig gefa á Zynrelef
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zynrelef
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Zynrelef og við hverju það er notað

Zynrelef inniheldur lyfin búpívakaín og meloxíkám.

- Búpívakaín tilheyrir flokki lyfja sem nefnast staðeyfilyf.
- Meloxíkám tilheyrir flokki lyfja sem nefnast bólgueyðandi verkjalyf.

Zynrelef verður notað af læknum við skurðaðgerð.

Zynrelef er notað handa við verkjum í litlum til meðalstórum skurðsárum eftir aðgerðir hjá fullorðnum.

2. Áður en byrjað er að gefa Zynrelef

Ekki má gefa Zynrelef

- á síðasta þriðjungi meðgöngu (eftir 30. viku). Sjá kafla um meðgöngu;
- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir **búpívakaíni** og/eða **meloxíkami** eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6);
- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir öðrum staðeyfilyfjum af sama flokki og búpívakaín (á borð við **lidókaín, mepívakaín, prílókaín, levóbúpívakaín og rópívakaín**);
- ef þú hefur **fengið einhver eftirfarandi einkenna í kjölfar töku asetýlsalisýlsýru, sem er efni sem kemur fyrir í mörgum lyfjum og er notað til að draga úr verkjum og lækka hita auk þess að koma í veg fyrir blóðstorknun, eða annarra bólgueyðandi verkjalyfja:**
 - mäs, þrengsli fyrir brjósti, mæði (astma)
 - stíflað nef vegna bólgu í nefslímhúð (separ í nefi)
 - húðútbrot/ofsakláði eða alvarleg húðviðbrögð
 - skyndilegur þroti í húð eða slímhúð, svo sem þroti kringum augu, í andliti, vörum, munni eða hálsi sem geta gert öndun erfiða (ofsabjúgur)
- við **fráveituaðgerð á hjarta** (kransæðarhjáveituaðgerð);
- ef þú ert með **verulega hjartabilun**;

- ef þú ert með **verulega lifrarkvilla**;
- ef þú ert með **verulega nýrnabilun og gengst ekki undir skilun**.

Ef þú ert ekki viss hvort eitthvað af ofangreindu eigi við um þig, skaltu ræða við lækinn áður en þú færð Zynrelef.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Zynrelef er fengið:

- ef þú ert með hjartakvilla, hefur fengið slag eða telur að þú gætir átt slíka kvilla á hættu þar sem lyf á borð við meloxíkam, sem er til staðar í Zynrelef, geta valdið örlítið aukinni hættu á hjartaáfalli (hjartadrep) eða slagi.
- ef þú hefur fengið blæðingu frá maga eða meltingarvegi, magasár eða bólgu í maga (magabólgu) þar sem lyf á borð við meloxíkam, sem er til staðar í Zynrelef, geta valdið versnun slíkra kvilla.
- ef þú færð húðviðbrögð, einkum á fyrstu vikunum eftir skurðaðgerð. Læknirinn mun hafa náð eftirlit með húðviðbrögðum og þú munt aldrei fá Zynrelef aftur.
- ef þú ert með skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm.
- ef þú ert með skerta lifrarástarfsemi eða lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert með há kalíumgildi í blóðinu (blóðkalíumhækkun).
- ef þú munt gangast undir skurðaðgerð til að rétta stórutá þar sem sár gróa ekki vel hjá sumum sjúklingum eftir þessa skurðaðgerð. Læknirinn þarf að forðast að gefa of mikið magn af Zynrelef.

Tilkynnt hefur verið um brjósleysingu (niðurbrot brjósks) hjá sjúklingum sem fengu samfelld innrennsli með staðdeyfilyfjum í lið eftir aðgerð (eitt innihaldsefna lyfsins). Læknum á að vera kunnugt um að Zynrelef sé ekki ætlað til gjafar sem samfelld innrennsli í lið.

Ef þú ert ekki viss hvort eitthvað af ofangreindu eigi við um þig, skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú færð Zynrelef.

Börn og unglingar

Zynrelef er ekki ætlað til notkunar handa börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Zynrelef

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það er vegna þess að Zynrelef getur haft áhrif á virkni tiltekinna lyfja.

Einkum skaltu **láta lækinn** eða lyfjafræðing **vita** ef þú tekur/hefur tekið eitthvað af eftirfarandi:

- lyf sem notuð eru til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt (takttruflanir), á borð við lídókaín og mexiletín.

Læknirinn þarf að vita um slík lyf til að geta reiknað út réttan skammt af Zynrelef.

Einnig skaltu **láta lækinn vita** ef þú tekur einhver af eftirfarandi lyfjum:

- lyf til að meðhöndla hjarta- og nýrnasjúkdóma (á borð við ACE hemla, angíótensín blokka eða beta-blokka);
- þvagræsilyf (vatnslosandi töflur). Læknirinn mun hugsanlega hafa eftirlit með nýrnastarfseminni ef þú tekur þvagræsilyf;
- litíum, notað til að meðhöndla lyndisraskanir.

Ef þú ert í vafa hvað einhver þessara lyfja varðar skaltu spyrja lækinn.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal **láta lækinn vita tafarlaust**. Meloxíkam er annað af lyfjunum sem eru í Zynrelef og það getur valdið því að erfitt sé að

verða þunguð. Ef þú átt erfitt með að verða þunguð eða gengst undir frjósemisrannsóknir, mun lækniinn ákveða hvort rétt sé að gefa þér Zynrelef.

Ekki má gefa Zynrelef ef þú ert á síðustu 3 mánuðum meðgöngu vegna þess að það getur valdið ófædda barninu þínu skaða. Það getur valdið kvillum í nýrum og hjarta í ófæddu barni þínu.

Það getur haft áhrif á tilhneigingu til blæðinga hjá þér og barninu þínu og valdið því að fæðingarhríðir koma seinna eða standa lengur en búast hefði mátt við. Zynrelef á ekki að nota á fyrstu 6 mánuðum meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til og lækniinn ráðleggi það. Ef þú þarft á meðferð að halda á þessu tímabili, eða á meðan þú ert að reyna að verða þunguð, skal gefa minnsta skammt. Ef Zynrelef er gefið eftir 20 vikna meðgöngu getur það valdið nýrnvandamálum hjá ófædda barninu þínu sem getur leitt til þess að minna legvatn verði utan um barnið (legvatnsþurrð) eða þrengingar á æð (slagæðarás) í hjarta barnsins. Ef þú þarft á meðferð að halda gæti lækniinn mælt með auknu eftirliti. Zynrelef er ekki ráðlagt við brjóstagið.

Akstur og notkun véla

Zynrelef kann að hafa væg áhrif á andlega virkni og samhæfingu og getur tímabundið skert hreyfingu úr stað og árverkni. Eftir að þú hefur fengið Zynrelef skaltu ekki aka eða nota tæki eða vélar þar til áhrifin dvína.

3. Hvernig gefa á Zynrelef

Zynrelef verður notað við skurðaðgerð af læknum.

Lækniinn mun ákveða réttan skammt fyrir þig, byggt á þeirri skurðaðgerð sem þú ert að fara í.

Lækniinn kann að ákveða að minnka skammtinn ef þú ert aldraður/öldruð.

Lækniinn mun tryggja að þú fái rétt magn af verkjastillingu allan tímann.

Ef gefinn er of stór skammtur Zynrelef

Alvarlegar aukaverkanir eftir of mikla gjöf Zynrelef kalla á sérstaka meðferð og lækniinn sem meðhöndlar þig hefur hlotið þjálfun til að vinna úr slíkum aðstæðum.

Leita skal læknishjálpar eins fljótt og auðið er ef vart verður við einhver af þessu fyrstu einkennum þess að hafa fengið of mikið magn af Zynrelef:

- sundl eða væg svimatilfinning;
- dofi í vörum og kringum munninn;
- dofi í tungu;
- heyrmarkvillar;
- sjónkvillar.

Alvarlegri aukaverkanir sem stafa af of miklu magni af Zynrelef eru m.a. talerfiðleikar, vöðvakippir, skjálfti, titringur, krampaköst (flog) og meðvitundarleysi. Ef vart verður við eitthvað af þessu skaltu **leita læknishjálpar tafarlaust.**

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mikilvægar aukaverkanir sem hafa skal auga með:

Aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Zynrelef voru eftirfarandi:

Mjög algengar (kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sundl

Algengar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- óeðlilega hægur hjartsláttur;
- lágur blóðþrýstingur;
- óþægileg líkamslykt;
- sýking í húð (húðbeðsbólga);
- óeðlilegur bati á skurðsvæði, þ.m.t. enduropnun sárs;
- þroti, roði, hiti eða sýking þar sem skurðaðgerð hefur verið framkvæmd;
- þroti í kálfum eða höndum;
- breytt bragðskyn.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Zynrelef

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

Læknirinn eða sjúkrahúsið sjá venjulega um geymslu Zynrelef og bera ábyrgð á gæðum lyfsins ef það er ekki notað tafarlaust eftir að umbúðir eru rofnar. Skoða skal útlit lyfsins fyrir notkun. Aðeins skal nota lausnina ef hún er tær, nánast laus við agnir og ef ílátið er óskemmt. Læknirinn mun fleygja lyfinu á viðeigandi hátt.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Zynrelef inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru búpívakaín og meloxíkam. Hver ml af lausn inniheldur 29,25 mg af búpívakaíni og 0,88 mg af meloxíkami.
- Zynrelef forðalatsn er fánlegt í eftirfarandi skömmtum:
 - 60 mg/1,8 mg af búpívakaíni/meloxíkami.
 - 200 mg/6 mg af búpívakaíni/meloxíkami.
 - 400 mg/12 mg af búpívakaíni/meloxíkami.
- Önnur innihaldsefni eru DETOSU/tríetýlen glýkól/tríetýlen glýkól pólýglýkólíðfjölíða, tríasetín, dímetýl sulfoxíð og malínsýra.

Lýsing á útliti Zynrelef og pakkningastærðir

Zynrelef er sáraforðalausn til notkunar í vefjaskemmd (notkun á skurðsvæði). Það er tær, fölgul eða gul lausn.

Hver pakkning af Zynrelef inniheldur 1 x 10 ml eða 1 x 20 ml einnota hettuglös úr gleri, sem koma fyrir í sérstakri öskju með sæfðum hlutum í sérpakkningum til undirbúnings og lyfjagjafar:

- 60 mg af búpívakaíni og 1,8 mg af meloxíkami: eitt 10 ml hettuglas með stökum skammti, 1 oddur með ventli fyrir hettuglas, ein 3 ml Luer-lock sprauta og 1 Luer-lock stjaka.
- 200 mg af búpívakaíni og 6 mg af meloxíkami: eitt 10 ml hettuglas með stökum skammti, 1 oddur með ventli fyrir hettuglas, ein 12 ml Luer-lock sprauta og 1 Luer-lock stjaka.

- 400 mg af búpívakáini og 12 mg af meloxíkami: eitt 20 ml hettuglas með stökum skammti, 1 oddur með ventli fyrir hettuglas, tvær 12 ml Luer-lock sprautur og 2 Luer-lock stjökur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

NOTKUNARLEIÐBEININGAR FYRIR ZYNRELEF

1. Zynrelef er aðeins ætlað til notkunar sem stakur skammtur.
2. Zynrelef kemur fyrir sem aðgerðarpakkning sem inniheldur hettuglas úr gleri með stökum skammti og eftirfarandi sæfða hluta: Luer-lock sprautu(r), oddur með ventli fyrir hettuglas og Luer-lock stöku(r).
3. Zynrelef er seigfljótandi lausn sem aðeins skal undirbúa og gefa með þeim hlutum sem fylgja aðgerðarpakningu með Zynrelef.
4. Innihald Zynrelef hettuglassins er sæft. Ytra borð hettuglassins er ekki sæft. Fara skal í öllu að smitgát meðan á meðhöndlun lyfsins stendur til þess að það haldist laust við örverumengun.

Undirbúningur

Hægt er að fá 3 eftirfarandi aðgerðarpakkningar með Zynrelef:

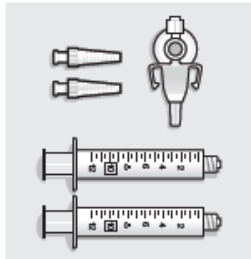
Gerð lyfs	Stærð sprautu	Fjöldi sprautu	Rúmmál sem draga skal upp í hverja sprautu ^a	Gefið rúmmál
60 mg/1,8 mg af búpívakain/meloxíkam lausn í 10 ml hettuglasi	3 ml	1	2,3 ml	2,0 ml
200 mg/6 mg af búpívakain/meloxíkam lausn í 10 ml hettuglasi	12 ml	1	7 ml	6,7 ml
400 mg/12 mg af búpívakain/meloxíkam lausn í 20 ml hettuglasi	12 ml	2	7 ml (14 ml alls)	13,5 ml

^a Rúmmál sem draga skal upp felur í sér rúmmálið sem Luer-lock stjakan tekur.

Leiðbeiningar fyrir undirbúning og gjöf

Við undirbúning á skurðstofu er mælt með að lyfið sé undirbúið af 2 manna teymi:
Einn **sæfður einstaklingur** (blár litur) og einn **ósæfður einstaklingur** (grænn litur)

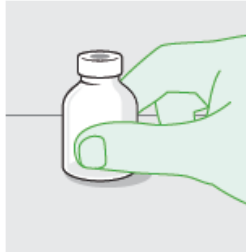
1. Undirbúningur hluta



SÆFÐUR EINSTAKLINGUR

Opna skal alla hluta búnaðarins á sæfðu svæði.
Athugið: Undirbúa skal allar sprautur sem fylgja settinu.
Ekki skipta neinum hlutum út.

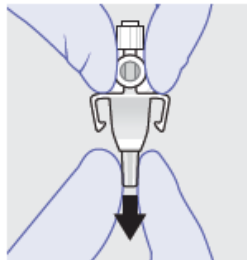
2. Undirbúningur hettuglass



ÓSÆFÐUR EINSTAKLINGUR

- A) Rífa skal lokið af hettuglasinu og setja það á stöðugt yfirborð sem er ekki sæft.
 - B) Þrífa skal yfirborð tappans með sprittþurrku.
 - C) Halda skal hettuglasinu stöðugu svo sæfður einstaklingur geti tengt oddinn á öruggan hátt.
- Ekki** skal fjarlægja tappann eða reyna að hella innihaldi hettuglassins.

3. Hlífðarslíður fjarlæggt



SÆFÐUR EINSTAKLINGUR

- A) Fjarlægja skal bláa hlífðarslíðið af oddi með ventli fyrir hettuglas.
- B) Fjarlægja skal Luer-lök.

4. Oddur með ventli fyrir hettuglas fest



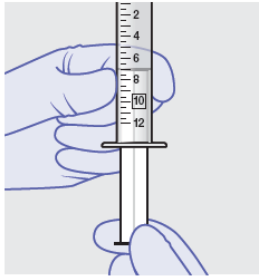
SÆFÐUR EINSTAKLINGUR

Þrýsta skal oddinum gegnum tappa hettuglassins þar til hann smellur á réttan stað. Halda skal í stútinn á oddinum fyrir hettuglasið til þess að menga hvorki það né sæfðan einstakling.

ÓSÆFÐUR EINSTAKLINGUR

Halda skal hettuglasinu stöðugu meðan sæfður einstaklingur stingur oddinum í gegnum tappann.
Athugið: Ráðlagt er að gera þetta á hörðu og flötu yfirborði.

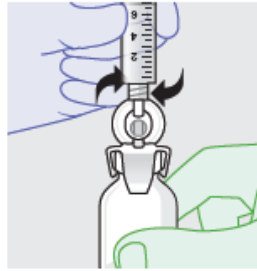
5. Undirbúningur sprautu



SÆFÐUR EINSTAKLINGUR

Fylla skal sprautuna með því magni lofts sem samsvarar magni lyfs sem ætlunin er að draga upp. Loftinu úr sprautunni verður þrýst inn í hettuglasið í skrefi 7 eftir að hettuglasinu hefur verið hvolft og lyfið fyllir stútinn á hettuglasinu.

6. Undirbúningur áður en lyfið er dregið upp



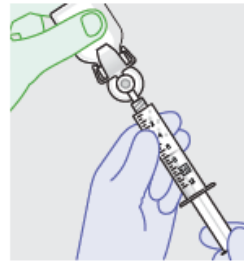
SÆFÐUR EINSTAKLINGUR

Festa skal sprautuna sem er full af lofti á odd með ventli fyrir hettuglasið. *Athugið: Forðast skal að þrýsta eða dæla upp og niður með bullustönginni meðan verið er að draga upp lyfið.*

ÓSÆFÐUR EINSTAKLINGUR

Halda skal hettuglasinu stöðugu þar til sprautan hefur verið fest.

7. Lyfið dregið upp



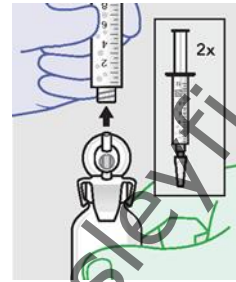
SÆFÐUR EINSTAKLINGUR

- A) Hvolfa skal hettuglasinu með sprautunni.
 - B) Lyfið á að fylla stútinn á hettuglasinu.
 - C) Þrýsta skal loftinu inn í hettuglasið og bíða þar til loftbólun færist upp á við.
 - D) Dragast skal lyfið upp í sprautuna. Eðlilegt er að vart verði við smáar loftbólur í sprautunni.
- Athugið: Lyfið er mjög þykkt. Það getur tekið nokkrar mínútur að draga það upp.*

ÓSÆFÐUR EINSTAKLINGUR

Aðstoða má sæfðan einstakling við að hvolfa hettuglasinu ef á þarf að halda með því að halda í ósæfða hettuglasið.

8. Festing Luer-lock stjökuna



SÆFÐUR EINSTAKLINGUR

- A) Setja skal hettuglasið aftur á ósæft yfirborð.
- B) Fjarlægja skal sprautuna af hettuglasinu og festa Luer-lock stjökuna.
- C) Setja skal sprautuna á sæft yfirborð.
- D) (ef á þarf að halda) Endurtaka skal skref 5-8 með annarri sprautu.

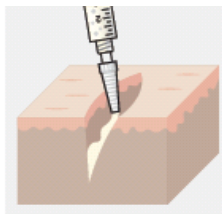
ÓSÆFÐUR EINSTAKLINGUR

Halda skal hettuglasinu stöðugu til að festa aðra sprautu ef á þarf að halda.

Aðeins skal undirbúa lyfið rétt fyrir notkun. Ekki má undirbúa og geyma lyfið áður en komið er að notkun.

Leiðbeiningar varðandi gjöf: Fara skal yfir þessar upplýsingar áður en lyfið er notað í fyrsta skipti. Aðeins skal gefa Zynrelef með sprautunni og Luer-lock stjökunni sem fylgja aðgerðarpakkningunni.

1. Zynrelef er sett inn í skurðsvæðið án nálar eftir síðustu skolun og sog og áður en saumað er. Ef um er að ræða mörg lög af vef skal aðeins nota Zynrelef eftir síðustu skolun og sog á hverju lagi áður en lokað er.
2. Nota skal Luer-lock stjökuna sem er föst við sprautuna til þess að bera Zynrelef á viðkomandi vef á skurðsvæði þar sem verkir kunna að koma fram.
3. Nota skal nægilegt magn til að hylja vefinn. Ef um lítil rými er að ræða skal tryggja að ekki sé til staðar umfram magn efnis sem gæti pressast út úr sárholinu meðan verið er að loka því. Þurrkið umfram Zynrelef af húðinni áður en eða á meðan sárinu er lokað.



4. Aðeins skal nota Zynrelef á vefjalögin undir skurðinum á húðinni en ekki beint á húðina.
5. Nauðsynlegt magn af Zynrelef fer eftir skurðsvæði á þeim vef sem ætlunin er að meðhöndla. Hámarksrúmmál heildarskammts er u.þ.b. 14 ml. Zynrelef dreifist auðveldlega og hylur stór svæði.
6. Zynrelef eyðir ekki saumum. Þegar hnútar eru bundnir á einþættan þráð getur snerting við Zynrelef valdið því að hnútar losni að hluta til eða alveg vegna seigju Zynrelef. Lágmarkið notkun Zynrelef nálægt skurðsárinu og þurrkið umfram Zynrelef af húðinni áður en saumað er. Mælt er með þremur eða fleiri hnútum sem enda á margvöfðum hnút (skurðlækna hnút) þegar einþættir þræðir eru notaðir. Íhugið notkun fléttaðra þráða eða gaddaþráða, sérstaklega til að loka dýpri lögum.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir búpívakaín/meloxíkam eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Í ljósi fyrirbyggjandi gagna um notkun búpívakaíns/meloxíkams meðan á brjóstagjöf stendur, samkvæmt niðurstöðum rannsóknar HTX-011-220 (sem sýnir að búpívakaín/meloxíkam skilst út í brjóstamjólk í 6-8 daga), og upplýsingum um notkun á meðgöngu, byggt á ráðum PRAC varðandi lyf sem innihalda bólgueyðandi efni sem ekki eru sterar (EMA/CMDh/642745/2022), er það álit PRAC að upplýsingar um lyfið skuli auknar í samræmi við það. CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir búpívakaín/meloxíkam telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur búpívakaín/meloxíkam, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi