

Vaistinis preparatas neberegistruotas

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml pailginto atpalaidavimo žaizdų tirpalas

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml pailginto atpalaidavimo žaizdų tirpalas

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml pailginto atpalaidavimo žaizdų tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename tirpalo ml yra 29,25 mg bupivakaino ir 0,88 mg meloksikamo.

Zynrelef pailginto atpalaidavimo tirpalas tiekiamas toliau nurodytomis dozėmis:

- 60 mg/1,8 mg bupivakaino / meloksikamo.
- 200 mg/6 mg bupivakaino / meloksikamo.
- 400 mg/12 mg bupivakaino / meloksikamo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Pailginto atpalaidavimo žaizdų tirpalas.

Skaidrus, gelsvas arba geltonas, tirštas skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Zynrelef skirtas somatiniam skausmui mažose arba vidutinio dydžio chirurginėse žaizdose po operacijos malšinti suaugusiesiems (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Zynrelef reikia skirti aplinkoje, kurioje dirba patyręs personalas ir yra paruošta įranga, kad būtų galima skubiai gydyti pacientus, kuriems pasireiškia toksinio poveikio nervų sistemai ar širdžiai požymių.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė priklauso nuo chirurginės žaizdos dydžio ir tūrio, reikalingo pažeistiems audiniams padengti chirurginėje žaizdoje, kurią gali skaudėti. Reikia užtikrinti, kad nebūtų pertekliaus, kuris galėtų išsiskirti iš chirurginės žaizdos užvėrimo metu, ypač mažose, ankštose operuojamose srityse (žr. 4.4 skyrių).

Iš reikiamą įtraukti tūrį įskaičiuojamas *Luer-Lock* tipo aplikatoriuje užsiliekantis kiekis. Reikiamo įtraukti tūrio ir skiriamos dozės pavyzdžiai įvairioms procedūroms:

- bunionektomija – iki 2,3 ml (60 mg/1,8 mg);
- atvirosi kirkšnies herniorafija – iki 10,5 ml (300 mg/9 mg).

Didžiausia bendra reikiama skirti Zynrelef dozė neturi viršyti 400 mg/12 mg (apie 14 ml).

Vartojimas su kitais anestetikais

Zynrelef vartojant kartu su kitais vietiniais anestetikais, reikia atsižvelgti į bendrą vietinių anestetikų ekspoziciją per 72 valandas. Iš viso didžiausia skiriama bupivakaino dozė neturi viršyti 400 mg per parą.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Senyviems pacientams reikia skirti mažesnes dozes, atsižvelgiant į jų amžių ir fizinę būklę. Kadangi senyvų pacientų inkstų funkcija yra susilpnėjusi, į tai reikia atsižvelgti parenkant dozes.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, Zynrelef dozės koreguoti nebūtina (žr. 5.2 skyrių). Zynrelef vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, kai netaikomos dializės, negalima (žr. 4.3 skyrių), o pacientams, kuriems yra dializės reikalaujantis sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra nesunkus arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, Zynrelef dozės koreguoti nereikia. Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia kepenų funkcijos pablogėjimo požymių (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, Zynrelef vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija

Zynrelef saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti į pažeistą vietą.

Zynrelef skirtas vartoti chirurginėje žaizdoje.

Zynrelef skirtas vartoti vienkartinė doze.

Zynrelef ruošti ir vartoti reikia tik su steriliais procedūriniame rinkinyje pateiktais komponentais (orui pralaidi flakono smaigtis, švirkštas, Luer-Lock tipo aplikatorius). Visa vartojimo instrukcija, skirta sveikatos priežiūros specialistams, pateikiama pakuotės lapelyje.

Zynrelef reikia vartoti chirurginėje žaizdoje po paskutinio praplovimo ir siurbimo bei prieš susiuvant. Jeigu apimami keli audinių sluoksniai, tirpalą reikia vartoti po paskutinio kiekvieno sluoksnio praplovimo ir siurbimo prieš užveriant.

Zynrelef nėra leidžiamas kaip injekcija, jį reikia vartoti nenaudojant adatos ant audinių sluoksnių po odos pjūviu. Tirpalą negalima vartoti ant odos. Reikia vartoti pakankamą kiekį tirpalo audiniams padengti. Prieš užverdami žaizdą arba tai darydami nuvalykite nuo odos Zynrelef perteklių.

Rišant mazgus monofilamentiniais siūlais dėl sąlyčio su Zynrelef mazgai gali atsipalaiduoti arba atširti dėl Zynrelef klampos. Šalia pjūvio linijos naudokite kuo mažiau Zynrelef ir prieš siūdami nuvalykite nuo odos Zynrelef perteklių. Monofilamentinius siūlus rekomenduojama risti trimis (3) arba daugiau mazgų, besibaigiančių keliagubu mazgu (pvz., chirurgo mazgu). Galbūt reikėtų naudoti pintus arba dantytus siūlus, ypač siuvant gilesnius sluoksnius.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

- Pacientai, kuriems nustatytas padidėjęs jautrumas bet kokiam vietiniam amidų tipo anestetikui arba nesteroidiniams vaistams nuo uždegimo (NVNU). Meloksikamo negalima skirti pacientams, kuriems pavartojus acetilsalicilo rūgšties arba kitų NVNU pasireiškė astmos, nosies polipų, angioneurozinės edemos arba dilgėlinės požymių.
- Nėštumo trečiasis trimestras (žr. 4.6 skyrių).
- Vainikinės arterijos šuntavimo operacija (žr. 4.4 skyrių).
- Sunkus širdies nepakankamumas (žr. 4.4 skyrių).
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių).
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, kai netaikomos dializės (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Veiksmingumas ir saugumas atliekant didesnės apimties chirurgines operacijas, įskaitant pilvo, kraujagyslių ir krūtinės ląstos operacijas, neištirti (žr. 5.1 skyrių). Rekomenduojama didesnės apimties chirurginių operacijų metu šio vaisto nevartoti.

Vietinių anestetikų sisteminis toksiškumas

Kadangi galima sunkių, gyvybei pavojingų nepageidaujamų reakcijų, susijusių su bupivakaino vartojimu, rizika, bet kurį vaistinį preparatą, kurio sudėtyje yra bupivakaino, reikia skirti aplinkoje, kurioje dirba patyręs personalas ir yra paruošta įranga, kad būtų galima skubiai gydyti pacientus, kuriems pasireiškia toksinio poveikio nervų sistemai ar širdžiai požymių.

Skiriant vietinės nejautos procedūroms, bupivakainas gali sukelti ūminį toksinį poveikį centrinei nervų ir širdies bei kraujagyslių sistemoms, nes gali susidaryti didelės veikliosios medžiagos koncentracijos kraujyje. Tokia rizika yra ypač didelė, kai vaisto netyčia skiriama į veną arba suleidžiama į sritį, kurios yra daug kraujagyslių. Pranešta apie skilvelinės aritmijos, skilvelių virpėjimo, staigaus širdies ir kraujagyslių sistemos nepakankamumo bei mirties atvejus, susijusius su didelėmis sisteminėmis bupivakaino koncentracijomis. Atsakingas gydytojas turi imtis reikiamų atsargumo priemonių tam, kad būtų išvengta vietinių anestetikų sisteminio toksiškumo (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, kuriems reikia ypatingo dėmesio, siekiant sumažinti pavojingų nepageidaujamų reakcijų riziką, nurodyti toliau:

- senyvi žmonės ir pacientai, kurių bendra būklė yra prasta, jiems reikia skirti mažesnes dozes, atsižvelgiant į jų fizinę būklę;
- pacientai, kuriems yra dalinė arba visiška širdies blokada – dėl to, kad vietiniai anestetikai gali slopinti miokardo laidumą;
- pacientai, sergantys pažengusia kepenų liga arba sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu.

Vietinių anestetikų toksinis poveikis yra adityvus ir juos vartoti reikia atsargiai, stebint, ar nepasireiškia su vietinių anestetikų sisteminio toksiškumu susijęs poveikis nervų sistemai bei širdies ir kraujagyslių sistemai.

Širdies ir kraujagyslių sistema

Klinikiniai tyrimai ir epidemiologiniai duomenys rodo, kad kai kurių NVNU vartojimas (ypač didelėmis dozėmis ir ilgalaikiam gydymui) gali būti susijęs su šiek tiek padidėjusia arterijų trombozinių reiškinių rizika (pvz., miokardo infarktu arba insultu). Nepakanka duomenų, kad būtų galima atmesti tokią riziką vartojant Zynrelef. Zynrelef vartoti pacientams, kuriems neseniai buvo miokardo infarktas, reikia vengti, nebent tikėtina, kad nauda bus didesnė už pasikartojančių širdies ir kraujagyslių sistemos trombozinių reiškinių riziką.

Pacientai, kuriems yra nekontroliuojama hipertenzija, stazinis širdies nepakankamumas, nustatyta išeminė širdies liga, periferinių arterijų liga ir (arba) galvos smegenų kraujagyslių liga, turi būti gydomi Zynrelef tik atidžiai apsvačius.

Virškinimo trakto sistema

Kraujavimas į virškinimo traktą (VT), opėjimas arba perforacija, kuri gali būti mirtina, pasireiškė vartojant visus NVNU bet kada gydymo metu, su įspėjamaisiais simptomais arba anksčiau nustatytais sunkiais VT reiškiniais arba be jų. Kadangi Zynrelef sudėtyje yra NVNU meloksikamo, sveikatos priežiūros specialistai turi toliau stebėti, ar nepasireiškia VT opėjimo ir kraujavimo požymių bei simptomų. Jeigu įtariama sunki VT nepageidaujama reakcija, reikia skubiai ją įvertinti ir pradėti gydymą.

VT kraujavimo, opėjimo arba perforacijos rizika yra didesnė skiriant didesnes NVNU dozes pacientams, kuriems anksčiau nustatyta opa, ir senyviems žmonėms. Reikia apsvarstyti kombinuotą gydymą apsauginiais vaistiniais preparatais (pvz., mizoprostoliu arba protonų siurblio inhibitoriais) šiems pacientams ir pacientams, kuriems kartu reikia vartoti mažą acetilsalicilo rūgšties arba kitų veikliųjų medžiagų, kurios gali padidinti VT riziką, dozę (žr. toliau ir 4.5 skyrių).

Pacientams, kuriems anksčiau nustatytas toksinis poveikis VT, ypač senyviems žmonėms, reikia patarti pranešti apie bet kokius neįprastus simptomus pilve (ypač VT kraujavimą).

Pacientams, kartu vartojantiems vaistinius preparatus, kurie gali padidinti opėjimo arba kraujavimo riziką, pvz., hepariną, antikoagulantus, pvz., varfariną, arba kitus NVNU, įskaitant acetilsalicilo rūgštį, skiriamą priešuždegiminėmis dozėmis (≥ 1 g vienu kartu arba ≥ 3 g kaip visą paros dozę), patariama laikytis atsargumo priemonių (žr. 4.5 skyrių).

Sunkios odos reakcijos

Vartojant meloksikamą nustatytos gyvybei pavojingos odos reakcijos (Stivenso-Džonsono sindromas [SJS] ir toksinė epidermio nekrolizė [TEN]). Pacientus reikia informuoti apie jų požymius ir simptomus bei atidžiai stebėti, ar nepasireiškia odos reakcijų. Didžiausia SJS arba TEN pasireiškimo rizika būna pirmomis gydymo savaitėmis. Jeigu pacientui vartojant meloksikamą pasireiškė SJS arba TEN, Zynrelef šiam pacientui skirti negalima jokių metų.

Kepenų ir inkstų funkcijos stebėsena

Vartojant meloksikamą nustatyti retkarčiais padidėjęs transaminazių aktyvumas serume, padidėjęs bilirubino kiekis serume arba kiti kepenų funkcijos rodmenys, taip pat padidėjęs kreatinino kiekis serume ir padidėjęs kraujo šlapalo azoto kiekis bei kiti pakitę laboratorinių tyrimų rodikliai. Dauguma šių atvejų buvo susiję su laikiniais ir nežymiais pakitimais. Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia blogėjančios kepenų arba inkstų funkcijos požymių.

Toksinis poveikis inkstams ir inkstų funkcijos sutrikimas

Toksinis poveikis inkstams nustatytas pacientams, kurių inkstų prostaglandinai atlieka kompensacinį vaidmenį palaikant inkstų perfuziją. Šiems pacientams NVNU gali sukelti nuo dozės priklausomą prostaglandinų gamybos sumažėjimą, dėl šio poveikio gali susilpnėti inkstų kraujotaka, o tai gali paskatinti aiškią inkstų dekompensaciją. Didžiausia šios reakcijos rizika yra pacientams, kurių sutrikusi inkstų funkcija, kuriems yra nefrozinis sindromas, vilkligės nefropatija, dehidracija, hipovolemija, širdies nepakankamumas, sunki kepenų disfunkcija, kurie vartoja diuretikus, angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitorius arba angiotenzino-II blokatorius, taip pat senyviems žmonėms.

Pavartojus Zynrelef inkstų funkciją reikia stebėti pacientams, kuriems nustatytas inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimas, širdies nepakankamumas, dehidracija arba hipovolemija.

Meloksikamo poveikis inkstams gali pagreitinti inkstų funkcijos sutrikimo progresavimą pacientams, jau sergantiems inkstų liga.

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenų apie meloksikamo vartojimą pacientams, sergantiems pažengusia inkstų liga, nėra. Kadangi kai kurie meloksikamo metabolitai išsiskiria per inkstus, Zynrelef nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ir taikomos dializės, nebent tikėtina, kad nauda bus didesnė už blogėjančios inkstų funkcijos riziką. Zynrelef negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, kai netaikomos dializės (žr. 4.3 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kadangi bupivakainas metabolizuojamas kepenyse, pacientams, sergantiems kepenų liga, didelės dozės reikia vartoti atsargiai. Pacientams, sergantiems sunkia kepenų liga, yra didesnė rizika, kad susidarys toksinė vaisto koncentracija plazmoje, kadangi jie negali normaliai metabolizuoti vietinių anestetikų. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, Zynrelef vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Hiperkalemija

Meloksikamą vartojantiems pacientams, kurie serga diabetu arba kartu gydomi kalio koncentraciją didinančiais vaistais, nustatytas kalio koncentracijos padidėjimas, įskaitant hiperkalemiją. Pacientams, kuriems yra hiperkalemija, Zynrelef galima vartoti tik tada, jeigu nauda yra didesnė už riziką.

Chondrolizė

Po vaistinio preparato registracijos pranešta apie chondrolizės atvejus pacientams, kuriems po operacijos buvo skiriama nepertraukiama intraartikulinė vietinių anestetikų infuzija. Dauguma praneštų chondrolizės atvejų buvo susiję su peties sąnariu. Dėl daugelio ši sutrikimą įtakančių veiksnių ir mokslinės literatūros duomenų apie veikimo mechanizmą nenuoseklumo priežastinis ryšys nenustatytas. Reikia vengti skirti nuolatinę Zynrelef infuziją į sąnarį.

Žaizdų gijimo komplikacijos

Pacientams po bunionektomijos pastebėtas pablogėjęs žaizdos gijimas (žr. 4.8 skyrių). Kai yra maži, uždari chirurginės žaizdos tarpai, nenaudokite per didelio kiekio (žr. 4.2 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Bupivakainas

Bupivakainą reikia vartoti atsargiai pacientams, kuriems skiriama kitų vietinių anestetikų arba veikliųjų medžiagų, struktūriškai susijusių su amidų tipo vietiniais anestetikais, pvz., tam tikrais antiaritminiais vaistiniais preparatais, tokiais kaip lidokainu ir meksiletinu, kadangi sisteminis toksinis poveikis yra adityvus (žr. 4.4 skyrių).

Meloksikamas

AKF inhibitoriai, angiotenzino II blokatoriai

NVNU gali silpninti antihipertenzinį AKF inhibitorių, angiotenzino II blokatorių arba beta blokatorių (įskaitant propranololį) poveikį.

Senyviems pacientams bei pacientams, kuriems nustatytas sumažėjęs skysčių kiekis (įskaitant tuos, kuriems taikomas gydymas diuretikais) arba kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, NVNU vartojant kartu su AKF inhibitoriais arba angiotenzino II blokatoriais, gali pablogėti inkstų funkcija, įskaitant galimą ūminį inkstų funkcijos nepakankamumą, kuris paprastai būna grįžtamas.

Pacientus, vartojančius AKF inhibitorius, angiotenzino-II blokatorius arba beta blokatorius, po gydymo Zynrelef reikia stebėti, siekiant užtikrinti, kad būtų pasiektas reikiamas kraujospūdis. Senyvus

pacientus bei pacientus, kuriems nustatytas sumažėjęs skysčių kiekis arba kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia stebėti, ar nepasireiškia blogėjančios inkstų funkcijos požymių (žr. 4.4 skyrių).

Diuretikai

Pacientus, vartojančius diuretikus, po gydymo Zynrelef reikia stebėti, ar nepasireiškia blogėjančios inkstų funkcijos požymių, taip pat reikia užtikrinti diuretikų veiksmingumą, įskaitant antihipertenzinį poveikį.

Litis

Nustatyta, kad NVNU didina ličio kiekį kraujyje (dėl susilpnėjusio ličio šalinimo per inkstus), kuris gali pasiekti toksiškas vertes. Kartu vartoti litį ir NVNU nerekomenduojama. Jeigu Zynrelef vartojimas kartu su ličiu atrodo reikalingas, reikia stebėti, ar po gydymo Zynrelef pacientams nepasireiškia ličio toksinio poveikio požymių.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie Zynrelef vartojimą nėštumo metu nėra.

Bupivakainas

Duomenų apie bupivakaino vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Tyrimai su gyvūnais parodė sumažėjusį jauniklių išgyvenamumą ir toksinį poveikį embrionui (žr. 5.3 skyrių).

Meloksikamas

Prostaglandinų sintezės slopinimas gali neigiamai veikti nėštumą ir (arba) embriono ir vaisiaus vystymąsi. Epidemiologinių tyrimų duomenys rodo, kad moterims, ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu vartojusioms prostaglandinų sintezės inhibitorių, padidėja persileidimo, o naujagimiams – širdies ydų ir gastrošizės rizika. Absoliuti širdies ir kraujagyslių sistemos apsigimimų rizika padidėjo nuo mažiau nei 1 % iki maždaug 1,5 %. Manoma, kad rizikos didėjimas priklauso nuo dozės ir gydymo trukmės. Gyvūnams duodant prostaglandinų sintezės inhibitorių, padaugėja implantuoto ir neimplantuoto kiaušinėlio ir embriono bei vaisiaus žuvimo atvejų. Be to, gyvūnams organogenezės metu duodant prostaglandino sintezės inhibitorių, padažnėjo įvairių organų ir jų sistemų, įskaitant širdies ir kraujagyslių, sklaidos sutrikimo atvejų.

Nuo 20-osios nėštumo savaitės Zynrelef sudėtyje esančio meloksikamo vartojimas gali sukelti oligohidramnioną, atsirandantį dėl vaisiaus inkstų disfunkcijos. Tai gali įvykti netrukus po gydymo ir paprastai praeina. Be to, gauta pranešimų apie po gydymo meloksikamu antrajame trimestre atsiradusį arterinio latako susitraukimą, kuris daugeliu atvejų praėjo nutraukus gydymą. Todėl pirmuoju ir antruoju nėštumo trimestrais Zynrelef turi būti vartojamas tik tuo atveju, jeigu akivaizdžiai būtina. Jeigu Zynrelef vartojama pastoti ketinančioms moterims arba pirmuoju bei antruoju nėštumo trimestru, dozė turi būti kiek įmanoma mažesnė. Keletą dienų po Zynrelef ekspozicijos nuo 20-osios nėštumo savaitės ir vėliau, reikėtų stebėti dėl oligohidramniono ir arterinio latako susitraukimo pasireiškimo.

Jei prostaglandinų sintezės inhibitorių vartojama trečiąjį nėštumo trimestrą, vaisiui gali pasireikšti toks poveikis:

- toksinis poveikis širdies ir plaučių sistemai (prieš laiką susitraukia / užsiveria arterinis latakas ir pasireiškia plaučių hipertenzija);
- inkstų funkcijos sutrikimas (žr. pirmiau).

Motinai ir naujagimiui nėštumo pabaigoje:

- net nuo labai mažų vaistinių preparato dozių gali pailgėti kraujavimo laikas bei sutrikti kraujo krešėjimas;
- susilpnėja gimdos raumenų susitraukimai, dėl to gimdymas vėluoja ir ilgiau užtrunka.

Taigi, dėl sudėtyje esančio meloksikamo Zynrelef vartoti negalima trečiojo nėštumo trimestro metu (žr. 4.3 skyrių).

Žindymas

Bupivakainas ir meloksikamas nedideliais kiekiais išsiskiria į motinos pieną. Remiantis klinikiniu tyrimu, bendra vidutinė apskaičiuotoji bupivakaino ir meloksikamo dozė kūdikiui, gaunama iš krūties pieno, yra atitinkamai 0,3 % ir 1,0 % pagal svorį koreguotos motinos dozės.

Tačiau, kadangi Zynrelef ekspozicijos žindomiems naujagimiams / kūdikiams poveikis nežinomas, atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo Zynrelef naudą motinai, reikia nuspręsti, ar pradėti, ar nutraukti žindymą.

Vaisingumas

Tyrimų, skirtų Zynrelef poveikiui vyrų ir moterų vaisingumui įvertinti, neatlikta.

Meloksikamo vartojimas gali neigiamai veikti bandančių pastoti moterų vaisingumą. Moterims, kurioms sunku pastoti arba kurios tiriamos dėl nevaisingumo, Zynrelef reikia vartoti tik tuo atveju, jeigu nauda yra didesnė už riziką.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Bupivakainas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Zynrelef gali labai silpnai veikti psichinę būklę ir koordinaciją, net jei nėra aiškaus toksinio poveikio centrinei nervų sistemai (CNS), ir gali laikinai neigiamai veikti gebėjimą judėti ir budrumą.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pasireiškusi nepageidaujama reakcija buvo galvos svaigimas (15,1 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau 1 lentelėje pagal organų sistemų klases ir dažnį pateikiamos nepageidaujamos reakcijos yra paremtos patirtimi klinikiniuose tyrimuose. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka. Nepageidaujamų reakcijų dažnis pateikiamas pagal šias kategorijas: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos vartojant Zynrelef

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos svaigimas	Sutrikęs skonio pojūtis
Širdies sutrikimai		Bradikardija
Kraujagyslių sutrikimai		Hipotenzija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Nenormalus odos kvapas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Celiulitas Pablogėjęs gijimas* Vietinė reakcija vartojimo vietoje Vietinis tinimas vartojimo vietoje Vietinė eritema vartojimo vietoje Periferinis tinimas

* Pablogėjęs žaizdos gijimas, įskaitant žaizdų žiojėjimą, pastebėtas pacientams po bunionektomijos (operacijos modelis, kai vaistinis preparatas įlašinamas į mažą, uždarytą tarpą).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Bupivakainas

Netyčinės bupivakaino injekcijos į kraujagyslę gali sukelti greitai (per nuo kelių sekundžių iki kelių minučių) pasireiškiančias sisteminės toksinės reakcijas. Perdozavimo atveju sisteminis toksiškumas pasireiškia vėliau (15-60 minučių po injekcijos) dėl lėtesnio vietinių anestetikų koncentracijos kraujyje padidėjimo.

Ūminis sisteminis toksinis poveikis

Sisteminės toksinės reakcijos dažniausiai yra susijusios su CNS ir širdies ir kraujagyslių sistema.

Toksinis poveikis centrinei nervų sistemai

Toksinis poveikis CNS yra laipsniškas atsakas su sunkėjančiais simptomais ir požymiais. Pirmieji simptomai dažniausiai būna parestezija aplink burną, liežuvio tirpimas, apsvaigimas, hiperakuzija, spengimas ausyse ir regos sutrikimai. Dizartrija, raumenų traukuliai arba tremoras yra sunkesnės reakcijos ir gali pasireikšti prieš prasidedant generalizuotiems traukuliams. Šių požymių reikia nesusipainioti su neurotiška elgsena. Vėliau gali pasireikšti sąmonės netekimas ir generalizuoti epilepsijos traukuliai, kurie gali trukti nuo kelių sekundžių iki kelių minučių. Greitai po traukulių pasireiškia hipoksija ir hiperkarbija dėl padidėjusio raumenų aktyvumo, kartu su kvėpavimo sutrikimu ir galimu kvėpavimo takų funkcijos praradimu. Sunkiais atvejais gali pasireikšti apnėja. Acidozė, hiperkalemija ir hipoksija sustiprėja ir pailgina toksišią vietinių anestetikų poveikį.

Atsigaunama dėl vietinio anestetinio vaistinio preparato persiskirstymo iš centrinės nervų sistemos ir tolesnio metabolizmo bei išsiskyrimo. Atsigavimas gali būti greitas, nebent buvo suvartotas didelis bupivakaino kiekis.

Sisteminis toksinis poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai

Sisteminis toksinis poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai gali pasireikšti sunkiais atvejais, paprastai prieš jį atsiranda toksinio poveikio centrinei nervų sistemai požymiai. Stiprios sedacijos arba bendrosios anestezijos metu pacientams prodrominių CNS simptomų gali nebūti. Dėl didelių vietinių anestetikų sisteminių koncentracijų gali pasireikšti hipotenzija, bradikardija, aritmija ir net širdies sustojimas, tačiau retais atvejais širdies sustojimas pasireiškė be prodrominio CNS poveikio.

Ūminio toksinio poveikio gydymas

Jeigu pasireiškė ūminio sisteminio toksinio poveikio požymiai, Zynrelef vartojimą reikia nedelsiant nutraukti.

Nustačius pirmąjį toksinio poveikio požymį, reikia skirti deguonies.

Siekiant suvaldyti traukulius, taip pat esant nepakankamai ventiliacijai ir apnėjai, pirmiausia reikia skubiai pasirūpinti paciento kvėpavimo takų praeinamumo palaikymu ir pagalbine arba kontroliuojama ventiliacija deguonimi bei tiekimo sistema, galinčia per kaukę nedelsiant užtikrinti teigiamą slėgį kvėpavimo takuose. Iš karto po šių ventiliacijos priemonių taikymo reikia įvertinti kraujotakos pakankumą, turint galvoje, kad vaistiniai preparatai, vartojami į veną traukuliams gydyti, kartais slopina kraujotaką. Jeigu traukuliai išlieka, nepaisant tinkamo kvėpavimo palaikymo, ir jeigu kraujotakos būklė leidžia, galima mažomis dalimis į veną suleisti labai trumpo veikimo barbitūratą (pvz., tiopentalio arba tiamilalio) arba benzodiazepino (pvz., diazepamo). Prieš skirdamas anestetikus, gydytojas turi būti susipažinęs su šiais vaistiniais preparatais nuo traukulių. Taikant pagalbinį kraujotakos nepakankamumo gydymą, gali reikėti skirti intraveninių skysčių ir, kai reikia, kraujagysles sutraukiantį vaistą, atsižvelgiant į klinikinę situaciją (pvz., efedriną, siekiant sustiprinti miokardo susitraukimų funkciją).

Jei nepradedama gydyti nedelsiant, traukuliai ir širdies bei kraujagyslių sistemos nepakankamumas gali sukelti hipoksiją, acidozę, bradikardiją, aritmijas ir širdies sustojimą. Jeigu širdis sustojo, reikia imtis standartinių širdies ir plaučių reanimacijos priemonių.

Jeigu sunku palaikyti kvėpavimo takų praeinamumą arba jeigu reikia ilgalaikio ventiliacijos palaikymo (pagalbinio arba kontroliuojamo), po pradinio deguonies skyrimo per kaukę gali reikėti taikyti endotrachėjinę intubaciją, skiriant vaistinius preparatus ir naudojant gydytojui žinomas technikas.

Meloksikamas

Meloksikamo perdozavimo patirties nepakanka.

Po ūminio NVNU perdozavimo paprastai pasireiškia šie simptomai: letargija, mieguistumas, pykinimas, vėmimas ir epigastriumo skausmas, kurie po simptominio gydymo paprastai išnyksta. Gali pasireikšti kraujavimas iš virškinimo trakto. Po perdozavimo gali pasireikšti anafilaktoidinės reakcijos.

Po Zynrelef perdozavimo pacientams reikia taikyti simptominių arba palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – anestetikai, vietiniai anestetikai (amidai), ATC kodas – dar nepriskirtas

Veikimo mechanizmas

Zynrelef yra fiksuotos dozės, pailginto atpalaidavimo bupivakaino ir meloksikamo derinys. Maždaug 72 valandas po Zynrelef skyrimo chirurginėje žaizdoje išsiskiria bupivakainas ir meloksikamas, kurie po to rezorbuojami į aplinkinius audinius. Manoma, kad meloksikamas kontroliuoja audinių uždegimą, taip normalizuodamas pH ir sustiprindamas bupivakaino poveikį, dėl to sustiprėja analgezijs.

Bupivakainas yra vietinis amidų tipo anestetikas, kuris turi anestetinį ir analgezinį poveikį. Skiriant didelėmis dozėmis, jis sukelia anesteziją operacijos metu, o skiriant mažomis dozėmis jis sukelia sensorinę blokadą (analgeziją), kartu su silpnesne motorikos blokada.

Meloksikamas yra oksikamų grupės nesteroidinis vaistas nuo uždegimo (NVNU), kuris turi priešuždegiminių, analgezinį ir antipiretinių savybių. Tikslus jo veikimo mechanizmas nežinomas. Meloksikamas slopina žinomų uždegiminių mediatorių – prostaglandinų – biosintezę.

Farmakodinaminis poveikis

Bupivakainas

Bupivakainas sukelia grįžtamąjį impulsų sklaidimo šalia nervinių skaidulų blokadą, sustabdamas natrio jonų judėjimą į vidų per nervinių skaidulų ląstelių membranas. Manoma, kad nervų membranų natrio kanalai veikia kaip vietinių anestetikų molekulių receptoriai.

Vietiniai anestetikai gali turėti panašų poveikį kitoms jaudrioms membranoms, pvz., galvos smegenims ir miokardui. Jeigu per didelis veikliosios medžiagos kiekis pasiekia sisteminę kraujotaką, gali pasireikšti toksinio poveikio centrinei nervų sistemai bei širdies ir kraujagyslių sistemai simptomai bei požymiai.

Toksinis poveikis centrinei nervų sistemai (žr. 4.9 skyrių) paprastai pasireiškia anksčiau nei toksinis poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai, kadangi toksinis poveikis centrinei nervų sistemai pasireiškia

esant mažesnei koncentracijai kraujo plazmoje. Gali pasireikšti šis tiesioginis vietinių anestetikų poveikis širdžiai: lėtas laidumas, neigiamas inotropizmas ir ilgaiui širdies sustojimas.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

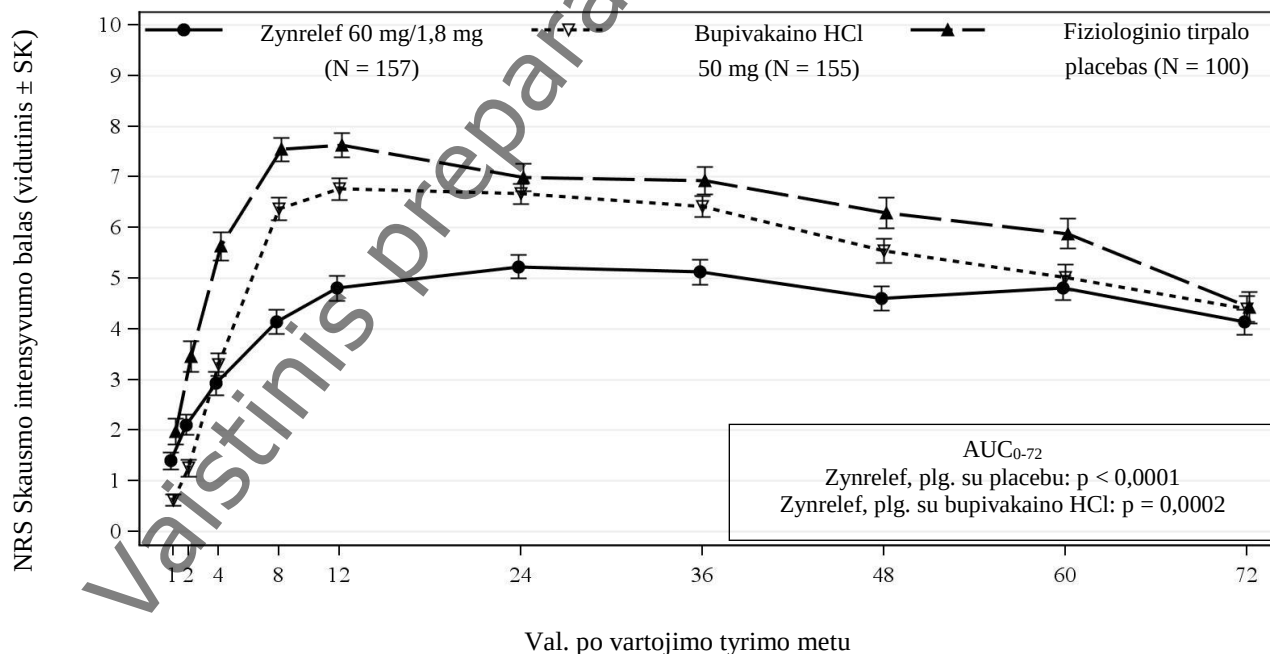
Zynrelef veiksmingumas buvo vertinamas 2 daugiacentriuose, dvigubai koduotuose, lygiagrečių grupių, veikliuoju vaistiniu preparatu ir placebo kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose.

301 tyrimas (bunionektomija)

Iš viso 412 pacientų, kuriems atliekama vienpusė bunionektomija kartu su osteotomija ir fiksacija taikant lidokaino Mayo blokadą, atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti į 1 iš šių 3 gydymo grupių santykiu 3:3:2 (atitinkamai): Zynrelef 60 mg/1,8 mg, bupivakaino hidrochlorido 50 mg arba fiziologinio tirpalo placebo. Vidutinis pacientų amžius buvo 47 metai (intervalas nuo 18 iki 77 metų), pacientai daugiausiai buvo moterys (86 %). Zynrelef buvo skiriamas tiesiogiai chirurginėje žaizdoje procedūros pabaigoje, po paskutinio praplovimo ir siurbimo, bet prieš užvėrimą. Bupivakaino hidrochloridas ir fiziologinio tirpalo placebo buvo skiriami atitinkamai injekcija ir įlašinant. Skausmo intensyvumą pacientai vertino pagal nuo 0 iki 10 balų skaitinę vertinimo skalę (angl. *numeric rating scale*, NRS) 72 valandas po dozės vartojimo. Po operacijos nebuvo nustatyto vaistų nuo skausmo vartojimo režimo; tačiau, jei reikėdavo, pacientams buvo skiriami gelbstintieji vaistiniai preparatai (10 mg oksikodono per burną kas 4 valandas, 10 mg i.v. morfino kas 2 valandas ir (arba) 1 000 mg paracetamolio per burną kas 6 valandas).

Pirminės vertinamosios baigties ir visų 4 pagrindinių antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai buvo teigiami. Zynrelef reikšmingai sumažino NRS-A skausmo intensyvumo skalės balų su aktyvumu vidutinę AUC 72 valandas po operacijos, palyginti su fiziologinio tirpalo placebo (pirminė vertinamoji baigtis) ir bupivakaino HCl (1 pav.). Zynrelef taip pat reikšmingai sumažino opioidų vartojimą ir reikšmingai padidino tiriamųjų, kuriems po operacijos nereikėjo vartoti gelbstinčiųjų opioidinių vaistinių preparatų, dalį („kurie nevartojo opioidų“) (2 lentelė).

1 pav. Vidutinis skausmo intensyvumas per 72 valandas 301 tyrimo (bunionektomijos) metu



2 lentelė. Opioidų vartojimas per 72 valandas 301 tyrimo (bunioneptomijos) metu

		Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 157)	Bupivakaino hidrochloridas 50 mg (N = 155)	Fiziologinio tirpalo placebas (N = 100)
Bendras opioidų suvartojimas^a 0-72 valandos	Mediana	13	18	25
	p vertė, plg. su fiziologinio tirpalo placebo	< 0,0001		
	p vertė, plg. su bupivakaino hidrochloridu	0,0022		
Opioidų nevartojo 0-72 valandos	n (%)	45 (29 %)	17 (11 %)	2 (2 %)
	p vertė, plg. su fiziologinio tirpalo placebo	< 0,0001		
	p vertė, plg. su bupivakaino hidrochloridu	0,0001		

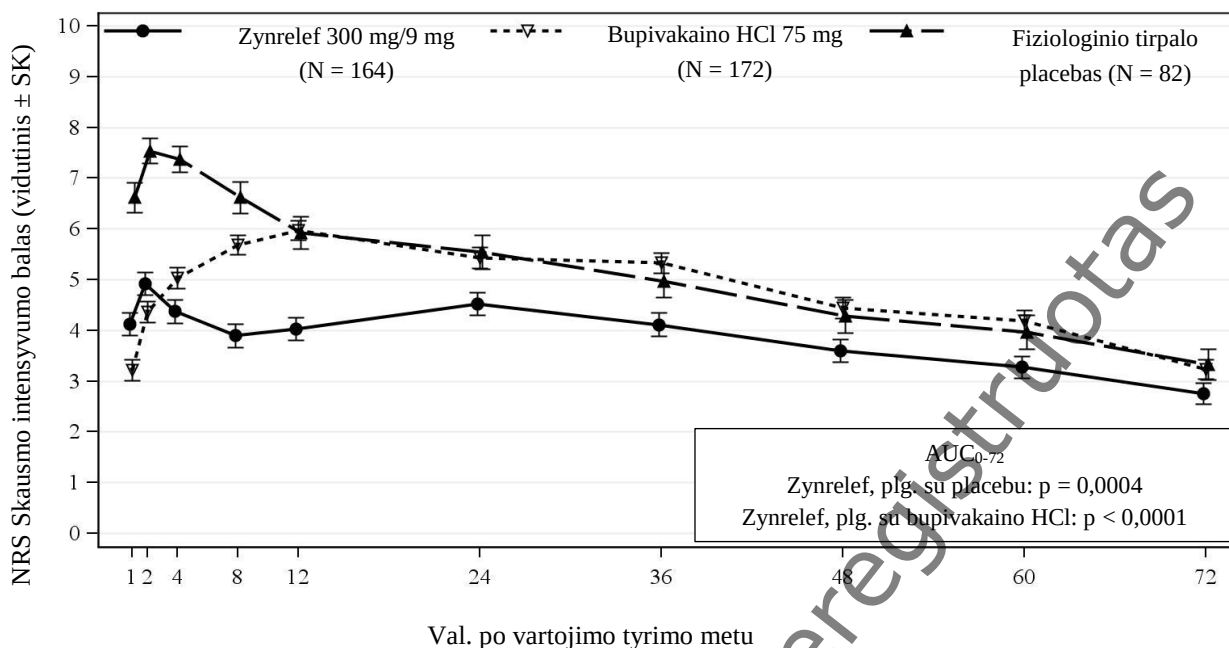
^a Intraveninio morfino miligramais-ekvivalentais (i.v. MME).

302 tyrimas (kirkšnies herniorafija)

Iš viso 418 pacientų, kuriems atliekama atvira kirkšnies herniorafija su tinkleliu taikant bendrąją anesteziją, atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti į 1 iš šių 3 gydymo grupių santykiu 2:2:1 (atitinkamai): Zynrelef 300 mg/9 mg, 75 mg bupivakaino hidrochlorido arba fiziologinio tirpalo placebo. Vidutinis pacientų amžius buvo 49 metai (intervalas nuo 18 iki 83 metų), pacientai daugiausiai buvo vyrai (94 %). Zynrelef buvo skiriamas tiesiogiai chirurginėje žaizdoje procedūros pabaigoje, po kiekvieno fascijos sluoksnio praplovimo ir siurbimo, bet prieš užvėrimą. Bupivakaino hidrochloridas ir fiziologinio tirpalo placebo buvo skiriami atitinkamai injekcija ir įlašinant. Skausmo intensyvumą pacientai vertino pagal nuo 0 iki 10 balų skaitinę vertinimo skalę NRS 72 valandas po dozės vartojimo. Po operacijos nebuvo nustatyto vaistų nuo skausmo vartojimo režimo; tačiau, jei reikėdavo, pacientams buvo skiriami gelbstintieji vaistiniai preparatai (10 mg oksikodono per burną kas 4 valandas, 10 mg i.v. morfino kas 2 valandas ir (arba) 1 000 mg paracetamolio per burną kas 6 valandas).

Pirminės vertinamosios baigties ir visų 4 pagrindinių antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai buvo teigiami. Zynrelef reikšmingai sumažino NRS-A skausmo intensyvumo skalės balų su aktyvumu vidutinę AUC 72 valandas po operacijos, palyginti su fiziologinio tirpalo placebo (pirminė vertinamoji baigtis) ir bupivakaino HCl (2 pav.). Zynrelef taip pat reikšmingai sumažino opioidų vartojimą ir reikšmingai padidino tiriamųjų, kurie „nevartojo opioidų“, dalį (3 lentelė).

2 pav. Vidutinis skausmo intensyvumas (NRS) per 72 valandas 302 tyrimo (herniorafijos) metu



3 lentelė. Opioidų vartojimas per 72 valandas 302 tyrimo (herniorafijos) metu

		Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 164)	Bupivakaino hidrochloridas 75 mg (N = 172)	Fiziologinio tirpalo placebas (N = 82)
Bendras opioidų suvartojimas^a 0-72 valandos	Mediana	0	7	11
	p vertė, plg. su fiziologinio tirpalo placebo	0,0001		
	p vertė, plg. su bupivakaino hidrochloridu	0,0240		
Opioidų nevartojo 0-72 valandos	n (%)	84 (51 %)	69 (40 %)	18 (22 %)
	p vertė, plg. su fiziologinio tirpalo placebo	< 0,0001		
	p vertė, plg. su bupivakaino hidrochloridu	0,0486		

^a Intraveninio morfino miligramais-ekvivalentais (i.v. MME).

Chirurginės procedūros, kurios nebuvo vertinamos skiriant Zynrelef

Veiksmingumas ir saugumas atliekant didesnės apimties chirurgines operacijas, įskaitant pilvo, kraujagyslių ir krūtinės ląstos operacijas, neištirti (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Zynrelef tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis ūminiam skausmui po operacijos gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Zynrelef vartojant vietiškai chirurginėje žaizdoje, bupivakaino sisteminė koncentracija plazmoje gali būti aptinkama 72 valandas, o meloksikamo – 120 valandų. Bupivakaino sisteminė koncentracija plazmoje po Zynrelef vartojimo koreliuoja su veiksmingumu.

Absorbcija

Zynrelef yra pailginto atpalaidavimo bupivakaino ir meloksikamo farmacinė forma, pagaminta naudojant polimerų pagrindo vaistų išskyrimo sistemą. Po vienkartinės Zynrelef dozės vartojimo bupivakainas ir meloksikamas iš polimero išsiskiria vienu metu maždaug 3 dienas.

Zynrelef bupivakaino ir meloksikamo farmakokinetikos parametrai buvo vertinami po daugelio chirurginių procedūrų.

Kiekvieno tyrimo tipinių Zynrelef dozių farmakokinetikos parametrai aprašomi statistika pateikiama 4 lentelėje.

4 lentelė. Bupivakaino ir meloksikamo farmakokinetikos parametrai po vienkartinių Zynrelef dozių vartojimo santrauka

Veiklioji medžiaga	Parametras	Bunionektomija: Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 17)	Herniorafija: Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 16)
Bupivakainas	C _{max} (ng/ml)	53,6 (32,6)	271 (147)
	t _{max} (h)	3,00 (1,55-24,08)	18,22 (3,10-30,28)
	AUC _(0-t) (h×ng/ml)	1 650 (1 130)	14 900 (8 470)
	AUC _(inf) (h×ng/ml)	1 680 (1 190)	15 300 (8 780)
Meloksikamas	C _{max} (ng/ml)	25,6 (13,8)	225 (96,3)
	t _{max} (h)	18,02 (8,13-60)	53,72 (24,2-96,02)
	AUC _(0-t) (h×ng/ml)	1 600 (915)	18 600 (7 860)
	AUC _(inf) (h×ng/ml)	1 660 (1 050)	15 500 (NA ^a)

AUC = plotas po kreivės; NA = neapskaičiuota.

Pastaba: aritmetinis vidurkis (standartinis nuokrypis), išskyrus t_{max}, kuri ji yra mediana (intervalas). Zynrelef dozės pateikiamos kaip bupivakaino dozė (mg) / meloksikamo dozė (mg).

^a Galutinė eliminacijos fazė nustatyta nepakankamam pacientų skaičiui; SN neapskaičiuotas.

Pasiskirstymas

Po to, kai bupivakainas ir meloksikamas išsiskiria iš Zynrelef ir yra organizme absorbuojami, tikėtina, kad bupivakaino ir meloksikamo pasiskirstymas yra toks pats, kaip bet kurio kito bupivakaino hidrochlorido tirpalo arba meloksikamo geriamosios formos.

Bupivakainas

Suleidus į veną, bendras bupivakaino plazmos klirensas yra 0,58 l/min., pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrinei apykaitai yra 73 l, vidutinis išsiskyrimo į kepenis koeficientas yra 0,38. Jis daugiausiai jungiasi su alfa-1-rūgšties glikoproteinu, jungimasis plazmoje sudaro 96 %.

Meloksikamas

Meloksikamas labai stipriai jungiasi prie plazmos baltymų, ypač albumino (99 %). Meloksikamas prasiskverbia į sinovinį skystį ir pasiekia maždaug pusę koncentracijos plazmoje. Pasiskirstymo tūris mažas, vidutiniškai 11 l. Variacijos tarp skirtingų asmenų sudaro maždaug 30–40 %.

Biotransformacija

Bupivakainas

Bupivakainas plačiai metabolizuojamas kepenyse, daugiausiai aromatinio hidroksilinimo būdu į 4-hidroksibupivakainą ir N-dealkilinimu iki pipekoloksilididą (PPX), abu sąlygojami citochromo P450 (CYP) 3A4. PPX ir 4-hidroksibupivakaino koncentracijos plazmoje pavartojus bupivakaino yra mažos, palyginti su pirminiu vaistiniu preparatu. Metabolitų farmakologinis aktyvumas yra mažesnis nei bupivakaino.

Meloksikamas

Meloksikamas yra plačiai biotransformuojamas kepenyse. Šlapime atpažinti keturi skirtingi meloksikamo metabolitai, visi jie yra farmakodinamiškai neaktyvūs. Pagrindinis metabolitas, 5'-karboksimeleloksikamas (60 % dozės), susidaro oksiduojant tarpinį metabolitą 5'-hidroksimetilmeloksikamą, kuris taip pat išsiskiria, tik mažiau (9 % dozės). *In vitro* tyrimai rodo, kad CYP2C9 vaidina svarbų vaidmenį šiame metaboliniame kelyje, taip pat šiek tiek dalyvaujant izofermentui CYP3A4. Paciento peroksidazės aktyvumas tikriausiai atsako už kitus du metabolitus, kurie sudaro atitinkamai 16 % ir 4 % skiriamos dozės.

Eliminacija

Po to, kai bupivakainas ir meloksikamas išsiskiria iš Zynrelef ir yra absorbuojami organizme, tikėtina, kad jų išsiskyrimas yra toks pats, kaip kitų bupivakaino hidrochlorido tirpalo formų arba meloksikamo geriamųjų formų.

Bupivakainas

Maždaug 1 % bupivakaino per 24 valandas išsiskiria į šlapimą kaip nepakitęs vaistas ir maždaug 5 % kaip PPX. Vidutinė bupivakaino iš Zynrelef tariamoji galutinė pusinės eliminacijos trukmė ($t_{1/2}$) yra maždaug nuo 14 iki 15 valandų.

Meloksikamas

Meloksikamas daugiausiai išsiskiria metabolitų forma ir šlapime bei išmatose aptinkami tokie patys kiekiai. Mažiau nei 5 % paros dozės su išmatomis išsiskiria nepakitusi, o su šlapimu išsiskiria tik pirminio junginio pėdsakai. Vidutinė meloksikamo iš Zynrelef tariamoji galutinė pusinės eliminacijos trukmė ($t_{1/2}$) yra maždaug nuo 22 iki 25 valandų. Bendras klirensas plazmoje yra vidutiniškai 8 ml/min.

Ypatingos populiacijos

Po to, kai bupivakainas ir meloksikamas išsiskiria iš Zynrelef ir yra organizme absorbuojami, tikėtina, kad kepenų ir inkstų funkcijos sutrikimo poveikis yra toks pats, kaip kitoms bupivakaino ir meloksikamo formoms.

Kepenų / inkstų funkcijos sutrikimas

Bupivakaino klirensas beveik visiškai priklauso nuo kepenų metabolizmo ir jautriau reaguoja į kepenų fermentų funkcijos pokyčius, nei į kepenų perfuziją.

Nei kepenų, nei lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas neturi reikšmingo poveikio meloksikamo farmakokinetikai. Sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo atveju padidėjęs pasiskirstymo tūris gali sukelti didesnę laisvojo meloksikamo koncentracijas (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Senyvi žmonės

Meloksikamą pavartojus per burną, vidutinis klirensas plazmoje, esant pusiausvyrinei apykaitai, senyviems tiriamiesiems buvo šiek tiek mažesnis nei jaunesniems tiriamiesiems.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų bendrojo toksiškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių Zynrelef, bupivakaino arba meloksikamo tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Mutageninio meloksikamo poveikio nenustatyta nei *in vitro*, nei *in vivo*. Žiurkėms ir pelėms duodant daug didesnes už klinikinės dozės, meloksikamo kancerogeniškumo rizikos nenustatyta. Ilgalaikių tyrimų su gyvūnais, siekiant įvertinti galimą Zynrelef ir bupivakaino mutageniškumą ir kancerogeniškumą, neatlikta.

Bupivakainas prasiskverbia pro placentą. Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų metu pastebėtas sumažėjęs žiurkių jauniklių išgyvenamumas ir embrionų mirtingumas, triušiams duodant 1,9 karto arba 2,1 karto didesnes už rekomenduojamą maksimalią Zynrelef paros dozę žmogui (pagal kūno paviršiaus plotą, taikant didžiausią paros ekspoziciją 60 kg žmogui). Bupivakaino tyrimas su makakomis-rezusais parodė pakitusią postnatalinę elgseną po bupivakaino ekspozicijos atsivedimo metu.

Per burną duodamo meloksikamo poveikio reprodukcijai tyrimai parodė, kad duodant patelėms toksiškas 1 mg/kg ir didesnes dozes, slopinama ovuliacija, silpnėja implantacija ir pasireiškia toksinis poveikis embrionui (padidėja rezorbcija). Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai su žiurkėmis ir triušiais neparodė teratogeninio poveikio, duodant iki 4 mg/kg dozės per burną žiurkėms ir 80 mg/kg dozės per burną triušiams. Ši nepageidaujamų reiškinių nesukėlusio poveikio riba viršijo didžiausią Zynrelef sudėtyje esančio meloksikamo paros ekspoziciją 7,4 karto ir 295 kartų faktoriumi (pagal kūno paviršiaus plotą, taikant didžiausią paros ekspoziciją 60 kg žmogui). Aprašytas toksinis poveikis vaisiui gestacijos pabaigoje būdingas visiems prostaglandinų sintezės inhibitoriams.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

DETOSU / trietileno glikolis / trietileno glikolio poliglikolido kopolimeras
Triacetinas
Dimetilsulfoksidas
Maleino rūgštis

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su vandeniu, natrio chlorido tirpalu arba kitais vaistiniais preparatais, nes vaistinis preparatas pasidarys labai tirštas ir jį bus sunku vartoti.

Zynrelef neturi kontaktuoti su juoduoto povidono tirpalu.

6.3 Tinkamumo laikas

60 mg/1,8 mg bupivakaino / meloksikamo: 2 metai
200 mg/6 mg bupivakaino / meloksikamo: 3 metai
400 mg/12 mg bupivakaino / meloksikamo: 3 metai
Tinkamumo laikas pirmą kartą atidarius: suvartoti nedelsiant.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.
Šį vaistinį preparatą reikia ruošti tik prieš pat vartojimą.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

60 mg bupivakaino/1,8 mg meloksikamo

Vienas 10 ml I tipo stiklo flakonas, 1 orui pralaidi flakono smaigtis, vienas 3 ml *Luer-Lock* tipo švirkštas ir 1 *Luer-Lock* tipo aplikatorius.

200 mg bupivakaino/6 mg meloksikamo

Vienas 10 ml I tipo stiklo flakonas, 1 orui pralaidi flakono smaigtis, vienas 12 ml *Luer-Lock* tipo švirkštas ir 1 *Luer-Lock* tipo aplikatorius.

400 mg bupivakaino/12 mg meloksikamo

Vienas 20 ml I tipo stiklo flakonas, 1 orui pralaidi flakono smaigtis, du 12 ml *Luer-Lock* tipo švirkštai ir 2 *Luer-Lock* tipo aplikatoriai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Galima vartoti tik skaidrų tirpalą be dalelių.

Tirpalas skirtas vienkartiniam vartojimui. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

Zynrelef flakono išorė nėra sterili. Ruošiant vaistinį preparatą, reikia griežtai laikytis aseptikos reikalavimų, siekiant vaistinį preparatą apsaugoti nuo užteršimo mikrobais. Ruošiant operacinėje, rekomenduojama, kad šį vaistinį preparatą ruošytų 2 asmenų komanda.

Zynrelef yra tirštas tirpalas, kurį reikia ruošti ir vartoti tik naudojant sterilius Zynrelef procedūriniame rinkinyje pateikiamus komponentus.

Žr. sveikatos priežiūros specialistams skirtą vartojimo instrukciją, pateikiamą pakuotės lapelyje.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2020 m. rugsėjo 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml pailginto atpalaidavimo žaizdų tirpalas
bupivakainas / meloksikamas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename tirpalo ml yra 29,25 mg bupivakaino ir 0,88 mg meloksikamo.

Kiekvienoje flakono dozėje yra 60 mg bupivakaino ir 1,8 mg meloksikamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: DETOSU / trietileno glikolio / trietileno glikolio poliglikolido kopolimero, triacetino, dimetilsulfoksido, maleino rūgšties.

Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Pailginto atpalaidavimo žaizdų tirpalas

1 x 10 ml flakonas, 1 orui pralaidi flakono smaigtis, 1 Luer-Lock tipo švirkštas ir 1 Luer-Lock tipo aplikatorius.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti į pažeistą vietą.

Skirta tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

Ruoškite prieš pat vartojimą.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Heron Therapeutics, B.V.

Herengracht 500

1017 CB Amsterdam

Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1478/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**FLAKONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml pailginto atpalaidavimo žaizdų tirpalas
bupivakainas / meloksikamas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename tirpalo ml yra 29,25 mg bupivakaino ir 0,88 mg meloksikamo.

Kiekvienoje flakono dozėje yra 60 mg bupivakaino ir 1,8 mg meloksikamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Pailginto atpalaidavimo žaizdų tirpalas
1 x 10 ml flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti į pažeistą vietą.
Skirta tik vienkartiniam vartojimui.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Ruoškite prieš pat vartojimą.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Heron Therapeutics, B.V.

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1478/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)
--

Zynrelf (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml pailginto atpalaidavimo žaizdų tirpalas
bupivakainas / meloksikamas
Vartoti į pažeistą vietą

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)
--

60 mg/1,8 mg/dozėje

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml pailginto atpalaidavimo žaizdų tirpalas
bupivakainas / meloksikamas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename tirpalo ml yra 29,25 mg bupivakaino ir 0,88 mg meloksikamo.

Kiekvienoje flakono dozėje yra 200 mg bupivakaino ir 6 mg meloksikamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: DETOSU / trietileno glikolio / trietileno glikolio poliglikolido kopolimero, triacetino, dimetilsulfoksido, maleino rūgšties.

Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Pailginto atpalaidavimo žaizdų tirpalas

1 x 10 ml flakonas, 1 orui pralaidi flakono smaigtis, 1 Luer-Lock tipo švirkštas ir 1 Luer-Lock tipo aplikatorius.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti į pažeistą vietą.

Skirta tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

Ruoškite prieš pat vartojimą.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Heron Therapeutics, B.V.

Herengracht 500

1017 CB Amsterdam

Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1478/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**FLAKONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml pailginto atpalaidavimo žaizdų tirpalas
bupivakainas / meloksikamas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename tirpalo ml yra 29,25 mg bupivakaino ir 0,88 mg meloksikamo.

Kiekvienoje flakono dozėje yra 200 mg bupivakaino ir 6 mg meloksikamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Pailginto atpalaidavimo žaizdų tirpalas
1 x 10 ml flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti į pažeistą vietą.
Skirta tik vienkartiniam vartojimui.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Ruoškite prieš pat vartojimą.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Heron Therapeutics, B.V.

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1478/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)
--

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml pailginto atpalaidavimo žaizdų tirpalas
bupivakainas / meloksikamas
Vartoti į pažeistą vietą

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)
--

200 mg/6 mg/dozėje

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml pailginto atpalaidavimo žaizdų tirpalas
bupivakainas / meloksikamas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename tirpalo ml yra 29,25 mg bupivakaino ir 0,88 mg meloksikamo.

Kiekvienoje flakono dozėje yra 400 mg bupivakaino ir 12 mg meloksikamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra: DETOSU / trietileno glikolio / trietileno glikolio poliglikolido kopolimero, triacetino, dimetilsulfoksido, maleino rūgšties.

Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Pailginto atpalaidavimo žaizdų tirpalas

1 x 20 ml flakonas, 1 orui pralaidi flakono smaigtis, 2 Luer-Lock tipo švirkštai ir 2 Luer-Lock tipo aplikatoriai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti į pažeistą vietą.

Skirta tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

Ruoškite prieš pat vartojimą.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Heron Therapeutics, B.V.

Herengracht 500

1017 CB Amsterdam

Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1478/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**FLAKONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml pailginto atpalaidavimo žaizdų tirpalas
bupivakainas / meloksikamas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename tirpalo ml yra 29,25 mg bupivakaino ir 0,88 mg meloksikamo.

Kiekvienoje flakono dozėje yra 400 mg/ bupivakaino ir 12 mg meloksikamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Pailginto atpalaidavimo žaizdų tirpalas
1 x 20 ml flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti į pažeistą vietą.
Skirta tik vienkartiniam vartojimui.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Ruoškite prieš pat vartojimą.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Heron Therapeutics, B.V.

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1478/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**FLAKONO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml pailginto atpalaidavimo žaizdų tirpalas
bupivakainas / meloksikamas
Vartoti į pažeistą vietą

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

400 mg/12 mg/dozėje

6. KITA

Vaistinis preparats nebereģistrētas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Zynrelef (60 mg+1,8 mg) / 2,3 ml pailginto atpalaidavimo žaizdų tirpalas

Zynrelef (200 mg+6 mg) / 7 ml pailginto atpalaidavimo žaizdų tirpalas

Zynrelef (400 mg+12 mg) / 14 ml pailginto atpalaidavimo žaizdų tirpalas

bupivakainas, meloksikamas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums skiriant vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Zynrelef ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Zynrelef
3. Kaip Zynrelef Jums bus skiriamas
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zynrelef
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Zynrelef ir kam jis vartojamas

Zynrelef sudėtyje yra vaistų bupivakaino ir meloksikamo.

- Bupivakainas priklauso vaistų, vadinamų vietiniais anestetikais, grupei.
- Meloksikamas priklauso vaistų, vadinamų nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU), grupei.

Zynrelef operacijos metu Jums skirs gydytojas.

Zynrelef vartojamas suaugusiems skausmui mažose arba vidutinio dydžio chirurginėse žaizdose malšinti po operacijos.

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Zynrelef

Zynrelef Jums skirti draudžiama:

- jeigu tai yra **paskutinis Jūsų nėštumo trimestras** (nuo 30 savaitės). Žr. skyrių apie nėštumą;
- jeigu yra **alergija bupivakainui** ir (arba) **meloksikamui**, arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra **alergija** kitiems tos pačios klasės kaip bupivakainas vietiniams anestetikams (pvz., lidokainui, mepivakainui, prilokainui, levobupivakainui ir ropivakainui);
- jeigu **pavartojus acetilsalicilo rūgšties (medžiagos, kurios yra daugelyje vaistų, vartojamų skausmui ir karščiavimui mažinti, taip pat kraujo krešėjimui išvengti) arba kitų nesteroidinių vaistų nuo uždegimo Jums kada nors pasireiškė bet kuris iš toliau nurodytų požymių:**
 - švokštimas, veržimas krūtinėje, dusulys (astma);
 - nosies užsikimšimas dėl nosies gleivinės patinimo (nosies polipų);
 - odos išbėrimas ar dilgėlinė (urtikarija) arba sunkios odos reakcijos;
 - staigus odos arba gleivinės patinimas, pvz., patinimas aplink akis, veidą, lūpas, burną arba gerklę, dėl kurio gali pasunkėti kvėpavimas (angioneurozinė edema);

- **širdies šuntavimo operacijos** (vainikinės arterijos šuntavimo) metu;
- jeigu Jums yra **sunkus širdies nepakankamumas**;
- jeigu Jums yra **sunkių kepenų funkcijos sutrikimų**;
- jeigu jums yra **sunkus inkstų funkcijos nepakankamumas ir nėra taikoma dializė**.

Jeigu abejojate, ar bent viena iš pirmiau pateiktų sąlygų tinka Jums, prieš Jums skiriant Zynrelef pasitarkite su gydytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš Jums skiriant Zynrelef:

- jeigu Jums yra širdies sutrikimų, anksčiau buvo insultas arba manote, kad Jums gali būti šių būklių rizika, nes tokie vaistai, kaip Zynrelef sudėtyje esantis meloksikamas, gali būti susiję su šiek tiek padidėjusia širdies priepuolio („miokardo infarkto“) arba insulto rizika;
- jeigu Jums kada nors pasireiškė kraujavimas iš skrandžio arba virškinimo trakto, skrandžio opa arba skrandžio uždegimas (gastritas), nes tokie vaistai, kaip Zynrelef sudėtyje esantis meloksikamas, gali pasunkinti šias būkles;
- jeigu Jums pasireiškia odos reakcijų požymių, ypač pirmosiomis savaitėmis po operacijos. Gydytojas atidžiai stebės odos reakcijas, Zynrelef Jums skirti daugiau nebebus galima;
- jeigu Jums yra sutrikusi inkstų funkcija arba sergate inkstų liga;
- jeigu Jums yra sutrikusi kepenų funkcija arba sergate kepenų liga;
- jeigu Jums yra didelė kalio koncentracija kraujyje (hiperkalemija);
- jeigu Jums atliekama operacija skauduliui ant kojos piršto pašalinti, nes po šios operacijos pacientams nustatytas prastesnis žaizdos gijimas. Gydytojas turi žinoti, kad reikia vengti naudoti per didelį Zynrelef kiekį.

Pranešta apie chondrolizės (kremzlės irimo) atvejus pacientams, kuriems po operacijos buvo skiriama nepertraukiama vietinių anestetikų (vieno iš šio vaisto sudedamųjų dalių) infuzija į sąnarį. Gydytojas turi žinoti, kad Zynrelef nėra skirtas leisti į sąnarį.

Jeigu abejojate, ar bent viena iš pirmiau pateiktų sąlygų tinka Jums, prieš Jums skiriant Zynrelef pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vaikams ir paaugliams

Zynrelef nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų.

Kiti vaistai ir Zynrelef

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai **pasakykite gydytojui**. Tai būtina dėl to, kad Zynrelef gali turėti įtakos kai kurių vaistų veikimui.

Ypač svarbu **pasakyti gydytojui** arba vaistininkui, jeigu vartojate ir (arba) anksčiau esate vartoję kurį nors iš šių vaistų:

- vaistų, vartojamų netolygiam širdies ritmui (aritmijai) gydyti, pvz., lidokaino ir meksiletino.

Gydytojui reikia žinoti apie šiuos vaistus, kad galėtų nustatyti Jums tinkamą Zynrelef dozę.

Taip pat **pasakykite gydytojui**, jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų:

- vaistus širdies ir inkstų ligoms gydyti (pvz., AKF inhibitorius, angiotenzino receptorių blokatorius arba beta blokatorius);
- bet kokių diuretikų („šlapimą varantį vaistą“). Jeigu vartojate diuretikus, gydytojas gali stebėti Jūsų inkstų funkciją;
- litį, vartojamą nuotaikos sutrikimams gydyti.

Jeigu abejojate dėl bet kurio iš šių vaistų, pasitarkite su gydytoju.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, nedelsdama apie tai **pasakykite gydytojui**. Dėl meloksikamo, vieno iš Zynrelef sudėtyje esančių vaistų, gali tapti sunkiau pastoti. Gydytojas nuspręs, ar Zynrelef reikia Jums skirti, jeigu Jums sunku pastoti arba Jums atliekami vaisingumo tyrimai.

Zynrelef vartoti draudžiama paskutiniųjų 3 nėštumo mėnesių laikotarpiu, nes tai gali pakenkti negimusiam vaikui arba sukelti gimdymo nesklandumų. Vaistas gali sukelti negimusio kūdikio inkstų ir širdies sutrikimų. Jis gali lemti Jūsų ir Jūsų kūdikio polinkį kraujuoti ir pavėlinti arba pailginti gimdymą. Zynrelef negalima vartoti pirmuosius 6 nėštumo mėnesius, nebent absoliučiai būtina ir rekomenduojama gydytojo. Jeigu šiuo laikotarpiu arba bandant pastoti Jums būtinas gydymas, reikia vartoti mažiausią dozę. Vartojamas po 20-osios nėštumo savaitės Zynrelef gali sukelti negimusio kūdikio inkstų sutrikimų, dėl kurių gali sumažėti kūdikį supančio amniotinio skysčio kiekis (pasireikšti oligohidramnionas) arba susiaurėti kūdikio širdies kraujagyslė (arterinis latakas). Jeigu Jums būtinas gydymas, gydytojas gali rekomenduoti papildomą stebėjimą.
Zynrelef nerekomenduojama vartoti žindymo metu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Zynrelef gali labai silpnai veikti psichinę būklę ir koordinaciją ir gali laikinai neigiamai veikti gebėjimą judėti ir budrumą. Jums skyrus Zynrelef, vairuoti, valdyti prietaisų arba mechanizmų negalima tol, kol šis poveikis išnyks.

3. Kaip Zynrelef Jums bus skiriamas

Zynrelef chirurginės operacijos metu Jums skirs gydytojas.
Gydytojas nustatys Jums tinkamą dozę, priklausomai nuo Jūsų operacijos tipo.
Gydytojas gali nuspręsti sumažinti dozę, jeigu esate senyvo amžiaus.

Gydytojas užtikrins, kad Jūsų skausmas būtų visada tinkamai malšinamas.

Ką daryti Jums skyrus per didelę Zynrelef dozę?

Pasireiškus sunkiam šalutiniam poveikiui dėl per didelės skirtos Zynrelef dozės, reikia specialaus gydymo, o Jus gydantis gydytojas žino, ką reikia daryti tokiais atvejais.

Kiek galima greičiau kreipkitės pagalbos į medikus, jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš šių ankstyvų požymių, kad Jums buvo skirta per didelė Zynrelef dozė:

- galvos svaigimo pojūtis arba svaigulys;
- lūpų ir srities aplink burną nutirpimas;
- liežuvio nutirpimas;
- klausos sutrikimai;
- regos sutrikimai.

Sunkesnis šalutinis poveikis dėl per didelės skirtos Zynrelef dozės gali būti kalbos sutrikimai, raumenų trūkčiojimai, drebinimas, priepuoliai (traukuliai) ir sąmonės praradimas. Jeigu pasireiškė bet kuris iš jų, **nedelsdami kreipkitės pagalbos į medikus**.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Svarbus šalutinis poveikis, kurį reikia stebėti

Šalutinis poveikis, nustatytas klinikiniuose tyrimuose pacientams, gydytiems Zynrelef:

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- galvos svaigimas.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- nenormaliai lėtas širdies plakimas;
- žemas kraujospūdis;
- nemalonūs kūno kvapas;
- odos infekcija (celiulitas);
- nenormalus skaudulio ant piršto chirurginės žaizdos gijimas, įskaitant žaizdos žiojėjimą;
- patinimas, paraudimas, karštis arba infekcija chirurginėje žaizdoje;
- kojų apatinių dalių arba plaštakų tinimas;
- pakitęs skonio pojūtis.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Zynrelef

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

Paprastai Zynrelef bus laikomas pas gydytoją arba ligoninėje, todėl jie atsako už atidaryto vaisto kokybę, jeigu jis nėra vartojamas nedelsiant. Prieš vartojant vaistą reikia apžiūrėti. Galima vartoti tik skaidrų tirpalą, kuriame nėra beveik jokių dalelių ir tik jeigu talpyklė nėra pažeista. Gydytojas tinkamai išmes vaistą.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Zynrelef sudėtis

- Veiklosios medžiagos yra bupivakainas ir meloksikamas. Kiekviename tirpalo ml yra 29,25 mg bupivakaino ir 0,88 mg meloksikamo.
- Zynrelef pailginto atpalaidavimo tirpalas tiekiamas toliau nurodytomis dozėmis:
 - 60 mg/1,8 mg bupivakaino / meloksikamo;
 - 200 mg/6 mg bupivakaino / meloksikamo;
 - 400 mg/12 mg bupivakaino / meloksikamo.
- Pagalbinės medžiagos yra DETOSU / trietilenų glikolio / trietilenų glikolio poliglikolido kopolimeras, triacetinas, dimetilsulfoksidas, maleino rūgštis.

Zynrelef išvaizda ir kiekis pakuotėje

Zynrelef yra pailginto atpalaidavimo žaizdų tirpalas, skirtas vartoti į pažeistą vietą (vartoti chirurginėje žaizdoje). Tai yra skaidrus, gelsvas arba geltonas tirpalas.

Kiekvienoje Zynrelef pakuotėje yra 1 x 10 ml arba 1 x 20 ml vienkartinio vartojimo stiklinis flakonas, įdėtas į atskirą dėžutę, ir sterilūs atskirai supakuoti komponentai, skirti vaistui ruošti ir vartoti:

- 60 mg bupivakaino ir 1,8 mg meloksikamo: vienas vienkartinės 10 ml dozės flakonas, 1 orui pralaidi flakono smaigtis, vienas 3 ml *Luer-Lock* tipo švirkštas ir 1 *Luer-Lock* tipo aplikatorius;
- 200 mg bupivakaino ir 6 mg meloksikamo: vienas vienkartinės 10 ml dozės flakonas, 1 orui pralaidi flakono smaigtis, vienas 12 ml *Luer-Lock* tipo švirkštas ir 1 *Luer-Lock* tipo aplikatorius;
- 400 mg bupivakaino ir 12 mg meloksikamo: vienas vienkartinės 20 ml dozės flakonas, 1 orui pralaidi flakono smaigtis, du 12 ml *Luer-Lock* tipo švirkštai ir 2 *Luer-Lock* tipo aplikatoriai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

ZYNRELEF VARTOJIMO INSTRUKCIJA

1. Zynrelef skirtas tik vienkartinėms dozių vartojimui.
2. Zynrelef tiekiamas kaip procedūrinis rinkinys, kurį sudaro stiklinis vienkartinio vartojimo flakonas ir šie sterilūs komponentai: *Luer-Lock* tipo švirkštas (-ai), orui pralaidi flakono smaigtis ir *Luer-Lock* tipo aplikatorius (-iai).
3. Zynrelef yra tirštas tirpalas, kurį reikia ruošti ir vartoti tik naudojant sterilius Zynrelef procedūriniame rinkinyje pateikiamus komponentus.
4. Zynrelef flakono turinys yra sterilus. Flakono išorė nėra sterili. Ruošiant vaistinį preparatą, reikia griežtai laikytis aseptikos reikalavimų, siekiant vaistinį preparatą apsaugoti nuo užteršimo mikrobais.

Ruošimas

Tiekiami šie 3 Zynrelef procedūriniai rinkiniai:

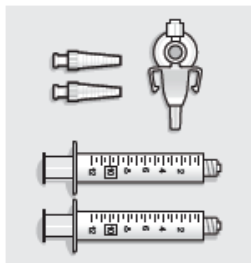
Vaistinio preparato pakuotės turinys	Švirkšto dydis	Švirkštų skaičius	Vienu švirkštu įtraukiamo tirpalo kiekis^a	Skirtas tūris
60 mg/1,8 mg bupivakaino / meloksikamo tirpalo 10 ml flakone	3 ml	1	2,3 ml	2,0 ml
200 mg/6 mg bupivakaino / meloksikamo tirpalo 10 ml flakone	12 ml	1	7 ml	6,7 ml
400 mg/12 mg bupivakaino / meloksikamo tirpalo 20 ml flakone	12 ml	2	7 ml (iš viso 14 ml)	13,5 ml

^a Į reikiamą įtraukti tūrį įskaičiuojamas *Luer-Lock* tipo aplikatoriuje užsiliekantis tūris.

Ruošimo ir vartojimo instrukcija

Ruošiant operacinėje, rekomenduojama, kad šį vaistinį preparatą ruošų 2 asmenų komanda: vienas **sterilus** (mėlynas fonas) ir vienas **nesterilus** (žalias fonas).

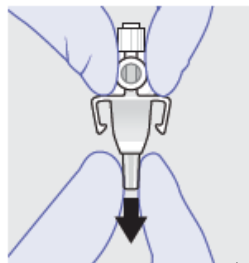
1. Paruoškite komponentus



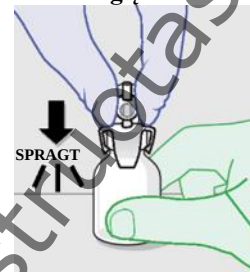
2. Paruoškite flakoną



3. Nuimkite apsauginį gaubtelį



4. Pritvirtinkite orui pralaidžią flakono smaigtį



STERILUS

Atidarykite visus komponentus steriliame lauke.

Pastaba: paruoškite visus rinkinyje pateikiamus švirkštus.

Negalima keisti jokių komponentų kitais.

NESTERILUS

- A) Nuimkite nuo flakono apgaubiamąjį dangtelį ir padėkite ant stabilaus paviršiaus.
- B) Nuvalykite pertvarą alkoholiu suvilgyta servetėle.
- C) Laikykite flakoną tiesų, kad **sterilus** asmuo saugiai įkištų orui pralaidžią flakono smaigtį.

Nenuimkite kamščio ir nemėginkite išpilti flakono turinio.

STERILUS

- A) Nuimkite mėlyną apsauginį gaubtelį nuo orui pralaidžios flakono smaigties.
- B) Nuimkite *Luer* dangtelį.

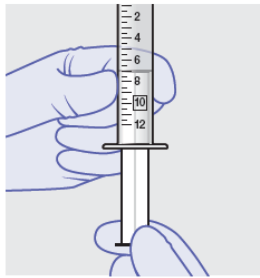
STERILUS

Stumkite smaigtį per flakono pertvarą, kol ji „spragtelės“ užsifiksuodama. Laikykite orui pralaidžią flakono smaigtį už adapterio kaklelio, kad išlaikytumėte orui pralaidžios flakono smaigties ir sterilaus asmens sterilumą.

NESTERILUS

Laikykite flakoną vietoje, kol **sterilus** asmuo pritvirtins smaigtį.
Pastaba: rekomenduojama tai daryti ant tvirto, lygaus paviršiaus.

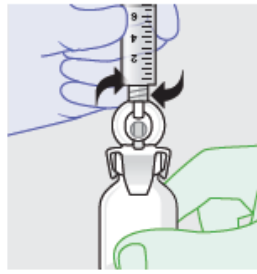
5. Paruoškite švirkštą



STERILUS

Užpildykite švirkštą tuo pačiu kiekiu oro, kaip planuojamo įtraukti vaistinio preparato kiekis.
Oras iš švirkšto bus įstumtas į flakoną 7 veiksmu, apvertus flakoną ir vaistiniam preparatui užpildžius flakono kaklelį.

6. Paruoškite įtraukimui



STERILUS

Pritvirtinkite oru užpildytą švirkštą prie orui pralaidžios flakono smaigties.
Pastaba: jokių įtraukimo veiksmo metu nestumkite švirkšto stūmoklio koto aukštyn ir žemyn ir nepumpuokite juo.

NESTERILUS

Laikykite flakoną vietoje, kol švirkštas bus pritvirtintas.

7. Įtraukite vaistinį preparatą



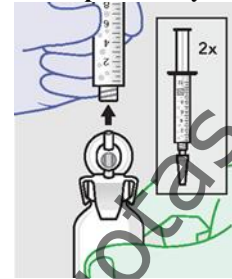
STERILUS

- Apverskite flakoną naudodami švirkštą.
 - Palaukite, kol vaistinis preparatas užpildys flakono kaklelį.
 - Stumkite orą į flakoną ir palaukite, kol oro burbuliukai pakils.
 - Įtraukite vaistinį preparatą į švirkštą. Normalu, jei švirkšte yra mažų oro burbuliukų.
- Pastaba: vaistinis preparatas yra labai tirštas. Jo įtraukimas gali trukti kelias minutes.*

NESTERILUS

Jei reikia, galite padėti steriliam asmeniui apversti flakoną, laikydami nesterilų flakoną.

8. Pritvirtinkite Luer-Lock tipo aplikatorių



STERILUS

- Vėl padėkite flakoną ant nesterilaus paviršiaus.
- Nuimkite švirkštą nuo flakono ir pritvirtinkite Luer-Lock tipo aplikatorių.
- Padėkite švirkštą ant sterilaus paviršiaus.
- (jei reikia) Pakartokite 5-8 veiksmus su antruoju švirkštu.

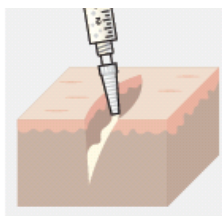
NESTERILUS

Jei reikia, laikykite flakoną vietoje, kad būtų pritvirtintas antrasis švirkštas.

Šį vaistinį preparatą reikia paruošti prieš pat vartojimą. Šio vaistinio preparato negalima iš anksto paruošti ir laikyti iki vartojimo.

Vartojimo instrukcija – šią informaciją reikia peržiūrėti prieš pirmą kartą vartojant vaistinį preparatą. Zynrelef reikia vartoti tik su procedūriniame rinkinyje pateikiamais švirkštu ir Luer-Lock tipo aplikatoriumi.

- Zynrelef vartojamas be adatos chirurginėje žaizdoje po paskutinio praplovimo ir siurbimo bei prieš susiuvant. Zynrelef reikia vartoti tik po kiekvieno sluoksnio paskutinio praplovimo ir siurbimo prieš užveriant, jeigu apimami keli audinių sluoksniai.
- Naudodami Luer-Lock tipo aplikatorių, pritvirtintą prie švirkšto, Zynrelef vartokite ant audinių, esančių chirurginėje žaizdoje, kurią gali skaudėti.
- Vartokite pakankamą kiekį audiniams padengti. Kai yra maži tarpai, reikia užtikrinti, kad nebūtų pertekliaus, kuris galėtų išsiskirti iš chirurginės žaizdos užvėrimo metu. Prieš užverdami žaizdą arba tai darydami nuvalykite nuo odos Zynrelef perteklių.



4. Zynrelef vartokite tik ant tų audinių sluoksnių, kurie yra po odos pjūviu, o ne tiesiai ant odos.
5. Reikiamas Zynrelef kiekis priklauso nuo reikiamų gydyti audinių chirurginės žaizdos stūties. Didžiausias bendras dozės tūris yra maždaug 14 ml. Zynrelef lengvai pasiskirsto ir padengia didelį plotą.
6. Zynrelef neardo siūlų. Rišant mazgus monofilamentiniais siūlais dėl sąlyčio su Zynrelef mazgai gali atsipalaiduoti arba atsirišti dėl Zynrelef klampos. Šalia pjūvio linijos naudokite kuo mažiau Zynrelef ir prieš siūdami nuvalykite nuo odos Zynrelef perteklių. Monofilamentinius siūlus rekomenduojama rišti trimis arba daugiau mazgų, besibaigiančių keliagubų mazgu (pvz., chirurgo mazgu). Galbūt reikėtų naudoti pintus arba dantytus siūlus, ypač siūvant gilesnius sluoksnius.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

IV PRIEDAS
MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (Ų) SĄLYGŲ KEITIMO
PAGRINDAS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Mokslinės išvados

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) bupivakaino / meloksikamo periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas:

Atsižvelgiant į duomenis apie bupivakaino / meloksikamo vartojimą žindymo metu, remiantis tyrimo HTX-011-220 rezultatais (rodančiais, kad bupivakainas / meloksikamas išsiskiria į motinos pieną 6–8 dienas) ir informacija apie vartojimą nėštumo metu, remdamasis *PRAC* rekomendacija dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra NVNU (EMA/CMDh/642745/2022), *PRAC* mano, kad šio vaistinio preparato informaciniai dokumentai turi būti atitinkamai sugriežtinti. *CHMP* pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

CHMP, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl bupivakaino / meloksikamo, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra bupivakaino / meloksikamo, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.