

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml ilgstošas darbības šķīdums brūcēm

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml ilgstošas darbības šķīdums brūcēm

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml ilgstošas darbības šķīdums brūcēm

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs šķīduma mililitrs satur 29,25 mg bupivakaīna (*bupivacainum*) un 0,88 mg meloksikāma (*meloxicamum*).

Ir pieejamas šādas Zynrelef ilgstošas darbības šķīduma devas:

- 60 mg/1,8 mg bupivakaīna/meloksikāma.
- 200 mg/6 mg bupivakaīna/meloksikāma.
- 400 mg/12 mg bupivakaīna/meloksikāma.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošas darbības šķīdums brūcēm.

Dzidrs, iedzeltens līdz dzeltens, viskozs šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zynrelef ir paredzēts lietošanai somatisku pēcoperācijas sāpju ārstēšanai maza vai vidēja izmēra ķirurģiskajās brūcēs pieaugušajiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Zynrelef ir jāizmanto vietā, kur nekavējoties ir pieejams personāls un aprīkojums, lai ārstētu pacientus ar neiroloģiskas vai kardioloģiskas toksicitātes pazīmēm.

Devas

Ieteicamā deva ir atkarīga no operācijas vietas lieluma un zāļu tilpuma, kas nepieciešams, lai pārklātu operācijas vietā skartos audus, kas varētu izraisīt sāpes. Jāpārliedzinās, vai šķīdums netiek uzklāts par daudz un netiks izspiests no operāciju vietas brūces slēgšanas laikā, it īpaši ievadot šķīdumu nelielās noslēgtās operāciju vietās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ievelkamais tilpums ietver *Luer lock* aplikatora neizmantojamās telpas tilpumu. Ievelkamā tilpuma un lietošanai pieejamo devu piemēri:

- *hallux valgus* korekcija – līdz 2,3 ml (60 mg/1,8 mg);
- vaļēja inguināla herniorāfija – līdz 10,5 ml (300 mg/9 ml);

Kopējā maksimālā ievadāmā Zynrelef deva nedrīkst pārsniegt 400 mg/12 mg (aptuveni 14 ml).

Lietošana kombinācijā ar citiem anestēzijas līdzekļiem

Lietojot Zynrelef kombinācijā ar citiem lokāliem anestēzijas līdzekļiem, jāņem vērā kopējā lokālo anestēzijas līdzekļu iedarbība 72 stundu laikā. Kopumā maksimālā izmantotā bupivakaīna deva nedrīkst pārsniegt 400 mg/dienā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadus veci)

Gados vecākiem pacientiem jālieto mazākas devas atbilstoši viņu vecumam un fiziskajam stāvoklim. Tā kā gados vecākiem pacientiem iespējama pavājināta nieru funkcija, tas jāņem vērā, izvēloties devu.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem Zynrelef devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Zynrelef lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kuriem netiek veikta dialīze (skatīt 4.3. apakšpunktu), un lietošana nav ieteicama pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kuriem tiek veikta dialīze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem Zynrelef devas pielāgošana nav nepieciešama. Jāuzrauga, vai pacientiem neparādās aknu funkcijas pasliktināšanās pazīmes (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Zynrelef lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Zynrelef drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Lietošanai bojājumā.

Zynrelef ir paredzēts ievadīšanai operācijas vietā.

Paredzēts lietot tikai vienu Zynrelef devu.

Zynrelef sagatavošanai un lietošanai drīkst izmantot tikai procedūras iepakojumā iekļautos sterilos piederumus (flakona radzi ar atgaisotāju, šļirci, *Luer lock* aplikatoru). Pilni norādījumi par lietošanu ir sniegti lietošanas instrukcijas sadaļā, kas paredzēta veselības aprūpes speciālistiem.

Zynrelef jāievada operācijas vietā pēc pēdējās skalošanas un atsūkšanas un pirms brūces aizšūšanas. Ja operācijas vietā ir vairāki audu slāņi, šķīdums jāievada pēc katra slāņa pēdējās skalošanas un atsūkšanas un pirms tā slēgšanas.

Zynrelef nedrīkst injicēt, tas jāievada bez adatas izmantošanas uz audu slāņiem zem ādas incīzijas. Šķīdumu nedrīkst uzklāt uz ādas. Jāuzklāj pietiekams šķīduma daudzums, lai pārklātu audus. Noslaukiet Zynrelef pārpalikumu no ādas pirms brūces slēgšanas vai brūces slēgšanas laikā.

Sasienot mezglus monofilamenta ķirurģiskiem diegiem, saskare ar Zynrelef var izraisīt mezglu atslābināšanos vai atsiešanos Zynrelef viskozitātes dēļ. Samaziniet Zynrelef ievadīšanu griezuma līnijas tuvumā un pirms šūšanas noslaukiet Zynrelef pārpalikumu no ādas. Izmantojot monopavedienu diegus, ieteicams izveidot trīs (3) vai vairākus mezglus, kas beidzas ar vairāku metienu mezglu (piemēram, ķirurga mezglu). Apsveriet pītus vai pašfiksējošus brūces aizvēršanas diegus, īpaši dziļāku slāņu aizvēršanai.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Pacienti ar zināmu paaugstinātu jutību pret amīdu tipa lokāliem anestēzijas līdzekļiem vai nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL). Meloksikāmu nedrīkst lietot pacientiem, kuriem pēc acetilsalicilskābes vai cita NSPL lietošanas ir bijuši astmas simptomi, deguna polipi, angioedēma vai nātrene.
- Trešais grūtniecības trimestris (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Koronāro artēriju šuntēšanas (KAŠ) operācija (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Smaga sirds mazspēja (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Smagi aknu darbības traucējumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Smaga nieru mazspēja, kurai netiek veikta dialīze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Drošums un efektivitāte plašās operācijās, tostarp vēdera dobuma, asinsvadu un krūškurvja operācijās, nav pierādīta (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šīs zāles nav ieteikts lietot plašās operācijās.

Lokāla anestēzijas līdzekļa sistēmiskā toksicitāte (LAST)

Tā kā, lietojot bupivakaīnu, pastāv smagu dzīvībai bīstamu nevēlamu blakusparādību risks, bupivakaīnu saturošas zāles ir jālieto vietā, kur nekavējoties ir pieejams personāls un aprīkojums, lai ārstētu pacientus ar neiroloģiskas vai kardioloģiskas toksicitātes pazīmēm.

Bupivakaīns var izraisīt akūtu centrālās nervu sistēmas un kardiovaskulārās sistēmas toksicitāti, ja pēc lokālās anestēzijas procedūras rodas augsta aktīvās vielas koncentrācija asinīs. Tas it īpaši attiecas uz situācijām, kad zāles nejauši tiek ievadītas intravaskulāri vai injicētas vietās ar labu apasiņošanu. Bupivakaīna augstas sistēmiskās koncentrācijas gadījumā ziņots par ventrikulāru aritmiju, ventrikulāru fibrilāciju, pēkšņu kardiovaskulāru kolapsu un nāvi. Atbildīgajam ārstam jāveic nepieciešamie piesardzības pasākumi, lai nepieļautu lokālā anestēzijas līdzekļa sistēmisku toksicitāti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lai samazinātu bīstamu nevēlamu blakusparādību risku, īpaša uzmanība jāpievērš šādiem pacientiem:

- gados vecākiem pacientiem un pacientiem ar sliktu vispārējo veselības stāvokli jālieto mazākas devas atbilstoši viņu fiziskajam stāvoklim;
- pacientiem ar daļēju vai pilnīgu atrioventrikulāro blokādi – tas nepieciešams tādēļ, ka lokālie anestēzijas līdzekļi var nomākt miokarda vadītājspēju;
- pacientiem ar progresējušu aknu slimību vai smagiem nieru darbības traucējumiem.

Lokālo anestēzijas līdzekļu toksiskā iedarbība ir papildinoša un tie ir jālieto piesardzīgi, veicot LAST raksturīgās neiroloģiskās un kardiovaskulārās iedarbības uzraudzību.

Kardiovaskulārā sistēma

Klīnisko pētījumu un epidemioloģiskie dati liecina, ka dažu NSPL lietošana (it īpaši lielās devās un ilgstoša lietošana) var būt saistīta ar arteriālo trombotisko notikumu (piemēram, miokarda infarkta vai insulta) sastopamības riska nelielu pieaugumu. Dati par Zynrelef nav pietiekami, lai izslēgtu šādu risku. Jāizvairās no Zynrelef lietošanas pacientiem ar nesenu miokarda infarktu, ja vien paredzami ieguvumi nepārsniedz atkārtotu kardiovaskulāru trombotisku notikumu risku.

Pacientiem ar nekontrolētu hipertensiju, sastrēguma sirds mazspēju, pierādītu sirds išēmisko slimību, perifēro artēriju slimību un/vai cerebrovaskulāro slimību Zynrelef drīkst lietot tikai pēc rūpīgas izvērtēšanas.

Kuņģa-zarnu trakts

Lietojot jebkuru NSPL, jebkurā ārstēšanas perioda laikā ziņots par asiņošanu no kuņģa-zarnu trakta, čūlu veidošanos vai perforāciju, kas var beigties letāli; komplikācijas var sākties ar vai bez brīdinājuma simptomiem, gan pacientiem ar nopietnām kuņģa-zarnu trakta slimībām anamnēzē, gan pacientiem bez šādām slimībām. Tā kā Zynrelef satur meloksikāmu – NSPL, veselības aprūpes speciālistiem jāuzrauga, vai pacientiem neparādās kuņģa-zarnu trakta čūlas vai asiņošanas simptomi. Ja pastāv aizdomas par nopietnu kuņģa-zarnu trakta blakusparādību, nekavējoties jāuzsāk izmeklēšana un ārstēšana.

Kuņģa-zarnu trakta asiņošanas, čūlu veidošanās vai perforācijas risks ir lielāks tiem pacientiem, kuri lieto lielas NSPL devas, kuriem anamnēzē ir čūla, kā arī gados vecākiem pacientiem. Šiem pacientiem, kā arī pacientiem, kuriem vienlaicīgi jālieto acetilsalicilskābe mazā devā vai citas aktīvās vielas, kuras varētu palielināt kuņģa-zarnu trakta asiņošanas risku, ieteicams lietot kombinēto terapiju ar aizsargājošām zālēm (piemēram, misoprostolu vai protonu sūkņa inhibitoru) (skatīt turpmāk un 4.5. apakšpunktā).

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir toksiska iedarbība uz kuņģa-zarnu traktu, it īpaši gados vecākiem pacientiem, jāiesaka ziņot par jebkādiem neparastiem kuņģa-zarnu trakta simptomiem (it īpaši asiņošanu no kuņģa-zarnu trakta).

Piesardzību ieteicams ievērot pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto zāles, kas varētu palielināt čūlu veidošanās vai asiņošanas risku, piemēram, heparīnu, tādus antikoagulantus kā varfarīnu vai citus NSPL, tai skaitā acetilsalicilskābi tādās devās, kas nodrošina pretiekaisuma iedarbību (≥ 1 g vienreizēja deva vai ≥ 3 g kopējā dienas deva) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nopietnas ādas reakcijas

Lietojot meloksikāmu, ziņots par dzīvībai bīstamām ādas reakcijām (Stīvena-Džonsona sindroms [SDS] un toksiskā epidermas nekrolīze [TEN]). Pacienti jāinformē par šo blakusparādību simptomiem un rūpīgi jāuzrauga ādas reakcijas. Vislielākais SDS vai TEN veidošanās risks ir pirmajās ārstēšanas nedēļās. Ja pacientam, lietojot meloksikāmu, ir bijis SDS vai TEN, šim pacientam nekādā gadījumā nedrīkst lietot Zynrelef.

Aknu un nieru funkcijas uzraudzība

Lietojot meloksikāmu, reizēm ziņots par transamināžu, bilirubīna vai citu aknu funkciju rādītāju, kreatinīna un asins urīnvielas slāpekļa koncentrācijas palielināšanos serumā, kā arī citām laboratorisko rādītāju novirzēm no normas. Vairums šo traucējumu bija īslaicīgi un viegli. Jāuzrauga, vai pacientiem neparādās aknu vai nieru funkcijas pasliktināšanās pazīmes.

Toksiska iedarbība uz nierēm un nieru darbības traucējumi

Pacientiem, kuriem nieru prostaglandīni ir iesaistīti kompensatorā nieru perfūzijas nodrošināšanas mehānismā, ir novērota toksiska iedarbība uz nierēm. Šiem pacientiem NSPL lietošana var izraisīt no devas atkarīgu prostaglandīnu veidošanās samazināšanos un sekundāru nieru asins plūsmas pavājināšanos, kas var veicināt nieru mazspējas veidošanos. Šīs reakcijas risks vislielākais ir pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, nefrotisko sindromu, *lupus* nefropātiju, dehidratāciju, hipovolēmiju, sirds mazspēju, smagu aknu disfunkciju, pacientiem, kuri lieto diurētiskos līdzekļus, angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitorus vai angiotensīna II receptoru antagonistus, kā arī gados vecākiem pacientiem.

Nieru funkcija pēc Zynrelef lietošanas jāuzrauga pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem, sirds mazspēju, dehidratāciju vai hipovolēmiju.

Meloksikāma iedarbība uz nierēm var paātrināt nieru funkciju traucējumu attīstību pacientiem ar nieru slimību.

Informācija no kontrolētiem klīniskiem pētījumiem par meloksikāma lietošanu pacientiem ar progresējušu nieru slimību nav pieejama. Tā kā daži meloksikāma metabolīti izdalās caur nierēm, Zynrelef lietošana nav ieteicama pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kuriem tiek veikta dialīze, ja vien paredzamie ieguvumi nepārsniedz nieru funkcijas pasliktināšanās risku. Zynrelef lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kuriem netiek veikta dialīze (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Tā kā bupivakaīns metabolizējas aknās, pacientiem ar aknu slimību lielas zāļu devas jālieto piesardzīgi. Tā kā pacientiem ar smagu aknu slimību nenotiek normāls lokālo anestēzijas līdzekļu metabolisms, viņiem ir vislielākais risks sasniegt toksisku koncentrāciju plazmā. Zynrelef lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Hiperkaliēmija

Pacientiem ar diabētu vai pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto kālija koncentrāciju palielinošas zāles, meloksikāma lietošanas laikā ziņots par kālija koncentrācijas serumā palielināšanos, tai skaitā hiperkaliēmiju. Zynrelef pacientiem ar hiperkaliēmiju drīkst lietot tikai tad, ja ieguvumi pārsniedz riskus.

Hondrolīze

Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par hondrolīzi pacientiem, kuri pēcoperācijas periodā lietojuši lokālo anestēzijas līdzekļu nepārtrauktu intraartikulāru infūziju. Vairums ziņoto hondrolīzes gadījumu bija saistīti ar pleca locītavu. Tā kā pastāv daudzi veicinošie faktori un dati zinātniskajā literatūrā par darbības mehānismu ir pretrunīgi, cēloniskā saistība nav pierādīta. Ir jāizvairās no nepārtrauktas intraartikulāras Zynrelef infūzijas.

Brūces dzīšanas traucējumi

Pacientiem pēc hallux valgus korekcijas novērota traucēta brūces dzīšana (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ievadot zāles nelielās, noslēgtās operāciju vietās, nelietojiet pārmērīgi lielu daudzumu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Bupivakaīns

Bupivakaīns jālieto piesardzīgi pacientiem, kuri lieto citus lokālos anestēzijas līdzekļus vai aktīvās vielas, kuru uzbūve ir līdzīga amīdu tipa lokālajiem anestēzijas līdzekļiem, piemēram, atsevišķus antiaritmiskos līdzekļus, tādus kā lidokaīnu un meksiletīnu, jo šo līdzekļu sistēmiskā toksiskā iedarbība ir papildinoša (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Meloksikāms

AKE inhibitori, angiotensīna II antagonisti

NSPL var samazināt AKE inhibitoru, angiotensīna II antagonistu vai bēta blokatoru (tai skaitā propranolola) asinsspiedienu samazinošo iedarbību.

Gados vecākiem pacientiem, pacientiem ar šķidruma deficītu (tai skaitā tiem, kuri lieto diurētiskos līdzekļus) vai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vienlaicīga NSPL un AKE inhibitoru vai angiotensīna II antagonistu lietošana var pasliktināt nieru funkciju, tai skaitā izraisīt akūtu nieru mazspēju, kas parasti ir atgriezeniska.

Pacienti, kuri lieto AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru antagonistus vai bēta blokatorus, pēc ārstēšanas ar Zynrelef ir jāuzrauga, lai pārliecinātos, ka tiek nodrošināts vēlamais asinsspiediens.

Gados vecāki pacienti, dehidratēti pacienti vai pacienti ar nieru darbības traucējumiem jāuzrauga, vai viņiem nepasliktinās nieru funkcija. (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Diurētiskie līdzekļi

Pacienti, kuri lieto diurētiskos līdzekļus, pēc ārstēšanas ar Zynrelef jāuzrauga, vai viņiem neparādās nieru funkcijas pasliktināšanās pazīmes, kā arī jāpārlicinās par diurētisko līdzekļu efektivitāti, tai skaitā antihipertensīvo iedarbību.

Litījs

Ziņots, ka NSPL palielina litija koncentrāciju asinīs (samazinot litija renālo ekskrēciju), kas var sasniegt toksiskas vērtības. Litija un NSPL vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Ja ir nepieciešama Zynrelef un litija vienlaicīga lietošana, jāuzrauga, vai pacientiem pēc ārstēšanas ar Zynrelef neparādās litija toksicitātes pazīmes.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par Zynrelef lietošanu cilvēka grūtniecības laikā nav pieejami.

Bupivakaīns

Dati par bupivakaīna lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda mazuļu dzīvildzes samazināšanos un embriotoksisku iedarbību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Meloksikāms

Prostaglandīnu sintēzes inhibīcija var nevēlami ietekmēt grūtniecību un/vai embrija-augļa attīstību. Epidemioloģisko pētījumu dati liecina par palielinātu spontāno abortu risku, kā arī sirds malformācijām un gastrošīzi pēc prostaglandīnu sintēzes inhibitora lietošanas agrīnā grūtniecības laikā. Absolūtais sirds malformāciju risks palielinājās no mazāk nekā 1% līdz aptuveni 1,5%. Uzskata, ka risks palielinās, pieaugot devai un terapijas ilgumam. Dzīvniekiem prostaglandīnu sintēzes inhibitora lietošana palielināja bojāgājušo embriju skaitu pirmsimplantācijas un pēcimplantācijas periodā, kā arī embriofetālo letalitāti. Turklāt dzīvniekiem, kuriem organoģenēzes perioda laikā tika lietots prostaglandīna sintēzes inhibītors, ziņots par dažādu malformāciju, tai skaitā kardiovaskulāro, sastopamības biežuma pieaugumu.

Sākot ar 20. grūtniecības nedēļu, Zynrelef sastāvā esošais meloksikāms var izraisīt oligohidramniju augļa nieru darbības traucējumu rezultātā. Tas var rasties drīz pēc ārstēšanas uzsākšanas, un parasti ir atgriezenisks. Turklāt ir ziņots par *ductus arteriosus* sašaurināšanos pēc ārstēšanas ar meloksikāmu otrajā trimestrī, kas vairumā gadījumu pārgāja pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Tāpēc grūtniecības pirmajā un otrajā trimestrī Zynrelef nedrīkst lietot, ja vien tas nav skaidri nepārprotami nepieciešams. Ja Zynrelef lieto sievietē, kura plāno grūtniecību vai ir grūtniecības pirmajā un otrajā trimestrī, devai jābūt iespējami mazai. Sākot ar gestācijas 20. nedēļu, vairākas dienas pēc Zynrelef iedarbības jāapsver novērošana attiecībā uz oligohidramniju un *ductus arteriosus* sašaurināšanos.

Lietojot jebkādu prostaglandīnu sintēzes inhibitoru trešajā grūtniecības trimestrī, auglis var tikt pakļauts šādi iedarbībai:

- kardiopulmonālai toksicitātei (ar priekšlaicīgu *ductus arteriosus* sašaurināšanos/slēgšanos un plaušu hipertensiju);
- nieru disfunkcijai (skatīt iepriekš).

Māte un jaundzimušais grūtniecības beigu periodā:

- iespējama asiņošanas laika pagarināšanās, antiagreganta iedarbība, kas var rasties, pat lietojot ļoti mazas devas;
- dzemdes kontrakciju inhibīcija, kas izraisa dzemdību aizkavēšanos vai ilgstošas dzemdības.

Tātad Zynrelef meloksikāma komponentes dēļ ir kontrindicēts grūtniecības trešajā trimestrī (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Bupivakaīns un meloksikāms nelielā daudzumā izdalās cilvēka pienā. Pamatojoties uz klīnisko pētījumu, kopējā aprēķinātā vidējā bupivakaīna un meloksikāma deva zīdainim no mātes piena varētu būt attiecīgi aptuveni 0,3 % un 1,0 % no ķermeņa masai pielāgotās mātes devas.

Tomēr, tā kā Zynrelef iedarbības efekti uz ar krūti barotiem jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav zināmi, lēmums uzsākt vai pārtraukt barošanu ar krūti jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no Zynrelef sievietei.

Fertilitāte

Pētījumi par Zynrelef ietekmi uz vīriešu un sieviešu fertilitāti nav veikti.

Meloksikāma lietošana var nevēlami ietekmēt to sieviešu fertilitāti, kuras plāno grūtniecību. Sievietēm, kurām neiestājas grūtniecība vai kurām tiek veikta neauglības izmeklēšana, Zynrelef vajadzētu lietot tikai tad, ja ieguvumi pārsniedz riskus.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Bupivakaīns maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Zynrelef var būt arī ļoti neliela ietekme uz psihiskajām funkcijām un koordināciju, arī tad, ja neveidojas acīmredzama toksiska iedarbība uz centrālo nervu sistēmu (CNS), un šie līdzekļi var izraisīt īslaicīgus kustību un uzmanības traucējumus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk sastopamā nevēlamā blakusparādība bija reibonis (15,1%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā apkopotas klīniskajos pētījumos novērotās nevēlamās blakusparādības atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas nopietnības samazinājuma secībā. Nevēlamo blakusparādību biežums ir iedalīts šādās kategorijās: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$).

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots Zynrelef lietošanas laikā

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis	Disgeizija
Sirds funkcijas traucējumi		Bradikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija
Ādas un zemādas audu bojājumi		Neparasts ādas aromāts
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Celulīts Traucēta dzīšana* Lokāla reakcija Lokāla tūska

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži
		Lokāla eritēma Perifēra tūska

* Pacientiem pēc *hallux valgus* korekcijas (operācijas veida ar nelielu, ierobežotu telpu zāļu ievadīšanai) novērota traucēta brūces dzīšana, ieskaitot brūces atvēršanos.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Bupivakaīns

Nejauša bupivakaīna intravaskulāra injekcija var izraisīt tūlītējas (sekunžu vai dažu minūšu laikā) sistēmiskas toksiskas reakcijas. Pārdozēšanas gadījumā sistēmiskā toksicitāte rodas vēlāk (15-60 minūtes pēc injekcijas), jo lokālā anestēzijas līdzekļa koncentrācija asinīs palielinās lēnāk.

Akūta sistēmiskā toksicitāte

Sistēmiskās toksiskās reakcijas galvenokārt ir saistītas ar CNS un kardiovaskulāro sistēmu.

Centrālās nervu sistēmas toksicitāte

CNS toksicitāte ir pakāpeniska atbildes reakcija, kurai raksturīgi simptomi ar pieaugošu smaguma pakāpi. Pirmie simptomi parasti ir periorāla cirkulāra parestēzija, mēles nejutīgums, viegluma sajūta galvā, hiperakūzija, tinīts un redzes traucējumi. Dizārtija, muskuļu raustīšanās vai trīce ir nopietnāki simptomi, kuri parādās pirms ģeneralizētiem krampjiem. Šīs pazīmes nedrīkst sajaukt ar neirotisku uzvedību. Pēc šiem simptomiem var iestāties bezsamaņa un *grand mal* tipa krampju lēkmes, kas var ilgt no dažām sekundēm līdz dažām minūtēm. Palielinātās muskuļu aktivitātes dēļ tūlīt pēc krampjiem strauji veidojas hipoksija un hiperkapija, kas kopā ar ietekmi uz elpošanu var izraisīt funkcionējošu elpceļu zudumu. Smagos gadījumos var sākties apnoja. Palielinās acidoze, hiperkaliēmija un hipoksija, kas paplašina lokālā anestēzijas līdzekļa izraisīto toksisko iedarbību.

Traucējumi izzūd, lokālajam anestēzijas līdzeklim izkļiedējoties ārpus centrālās nervu sistēmas, pēc tam metabolizējoties un izdaloties. Traucējumi var izzust strauji, ja vien nav injicēts liels bupivakaīna daudzums.

Kardiovaskulārās sistēmas toksicitāte

Smagos gadījumos var veidoties kardiovaskulārās sistēmas toksicitāte, un parasti pirms tās novēro centrālās nervu sistēmas toksicitātes pazīmes. Izteikti sedētiem pacientiem vai pacientiem vispārējā narkozē CNS prodroma simptomi var nebūt. Ja ir augsta lokālā anestēzijas līdzekļa sistēmiskā koncentrācija, var rasties hipotensija, bradikardija, aritmija un pat sirds apstāšanās, tomēr sirds apstāšanās bez CNS prodroma simptomiem ir novērota reti.

Akūtas toksicitātes ārstēšana

Ja parādās akūtas sistēmiskās toksicitātes simptomi, Zynrelef lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Parādoties pirmajām toksicitātes pazīmēm, pacientam jānodrošina skābekļa piegāde.

Pirmais pasākums, ārstējot krampjus un arī veicot ventilāciju vai apnojas gadījumā, ir tūlītēja atvērtu pacienta elpceļu nodrošināšana un asistējošā vai kontrolētā ventilācija ar skābekli un ievadīšanas sistēmu, kas var nodrošināt tūlītēju pozitīvu spiedienu elpceļos ar masku. Tūlīt pēc šo ventilācijas pasākumu uzsākšanas jānovērtē asins cirkulācija, ņemot vērā, ka reizēm krampju ārstēšanai intravenozi ievadītās zāles nomāc asins cirkulāciju. Ja, neskatoties uz atbilstošu elpošanas atbalstu,

krampji turpinās un ja to atļauj asins cirkulācija, intravenozi ar nelielām porcijām var ievadīt īpaši īslaicīgas darbības barbiturātu (piemēram, tiopentālu vai tiamilālu) vai benzodiazepīnu (piemēram, diazepāmu). Pirms anestēzijas līdzekļa lietošanas ārstam jāpārzina šo pretkrampju zāļu lietošana. Asins cirkulācijas nomākuma atbalsta terapijas ietvaros var būt nepieciešama intravenoza šķidrumu ievadīšana un, ja nepieciešams, vazopresora ievadīšana atbilstoši klīniskajai situācijai (piemēram, efedrīna, lai pastiprinātu miokarda kontrakciju spēku).

Ja krampjus un kardiovaskulāro nomākumu neārstē nekavējoties, var rasties hipoksija, acidoze, bradikardija, aritmijas un sirds apstāšanās. Ja notiek sirds apstāšanās, jāveic standarta kardiovaskulārās reanimācijas pasākumi.

Ja ir grūti uzturēt atvērtus elpceļus vai nepieciešams ilgstošāks ventilācijas atbalsts (asistējošā vai kontrolētā), pēc sākotnējās skābekļa pievadīšanas ar masku var būt indicēta endotraheālā intubācija, izmantojot ārstam pazīstamas zāles un tehniku atbilstoši indikācijām.

Meloksikāms

Pieredze par meloksikāma pārdozēšanu ir ierobežota.

Simptomi pēc akūtas NSPL pārdozēšanas parasti ietver letarģiju, miegainību, sliktu dūšu, vemšanu un sāpes pakrūtē, kas parasti pāriet pēc atbalsta terapijas. Var rasties asiņošana no kuņģa-zarnu trakta. Pēc pārdozēšanas var rasties anafilaksei līdzīgas reakcijas.

Pēc Zynrelef pārdozēšanas pacientiem jāveic simptomātiska un atbalsta terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: anestēzijas līdzekļi, lokālās anestēzijas līdzekļi (amīdi), ATĶ kods: vēl nav piešķirts

Darbības mehānisms

Zynrelef ir fiksētas devas, ilgstošas darbības bupivakaīna un meloksikāma kombinētas zāles. Aptuveni 72 stundas ilgi pēc Zynrelef ievadīšanas operācijas vietā izdalās bupivakaīns un meloksikāms, kas pēc tam uzsūcas apkārtējos audos. Uzskata, ka meloksikāms samazina audu iekaisuma reakciju, tādējādi normalizējot pH un potenciējot bupivakaīna iedarbību, kas nodrošina pretsāpju iedarbības pieaugumu.

Bupivakaīns ir amīdu tipa lokālais anestēzijas līdzeklis, kam piemīt gan anestezējoša, gan pretsāpju iedarbība. Lietojot lielās devās, tas nodrošina ķirurģisko anestēziju, bet mazākās devās – sensoro blokādi (analģēziju) ar mazāk izteiktu motoro blokādi.

Meloksikāms ir oksikāmu grupas nesteroīdais pretiekaisuma līdzeklis (NSPL), kam piemīt pretiekaisuma, pretsāpju un pretdrudža iedarbība. Precīzs tā darbības mehānisms nav zināms. Meloksikāms inhibē prostaglandīnu – iekaisuma mediatoru, biosintēzi.

Farmakodinamiskā iedarbība

Bupivakaīns

Bupivakaīns izraisa atgriezenisku impulsu vadīšanas blokādi nervu šķiedrās, bloķējot nātrija jonu iekļūšanu caur šūnas membrānu nervu šķiedrās. Nervu šūnas membrānas nātrija kanāli tiek uzskatīti par lokālo anestēzijas līdzekļu molekulu receptoriem.

Lokāliem anestēzijas līdzekļiem var būt līdzīga iedarbība uz citām uzbudināmām membrānām, piemēram, galvas smadzenēs un miokardā. Ja sistēmiskā cirkulāciju nokļūst pārāk liels aktīvās vielas daudzums, var rasties centrālās nervu sistēmas un kardiovaskulārās sistēmas toksicitātes simptomi.

Parasti centrālās nervu sistēmas toksicitāte (skatīt 4.9. apakšpunktu) parādās pirms kardiovaskulāriem simptomiem, jo centrālās nervu sistēmas toksicitāte rodas pie mazākas zāļu koncentrācijas plazmā. Lokālo anestēzijas līdzekļu tiešā iedarbība uz sirdi ietver vadītspējas palēnināšanos, negatīvu inotropu iedarbību un visbeidzot – sirds apstāšanos.

Klīniskā efektivitāte un drošums

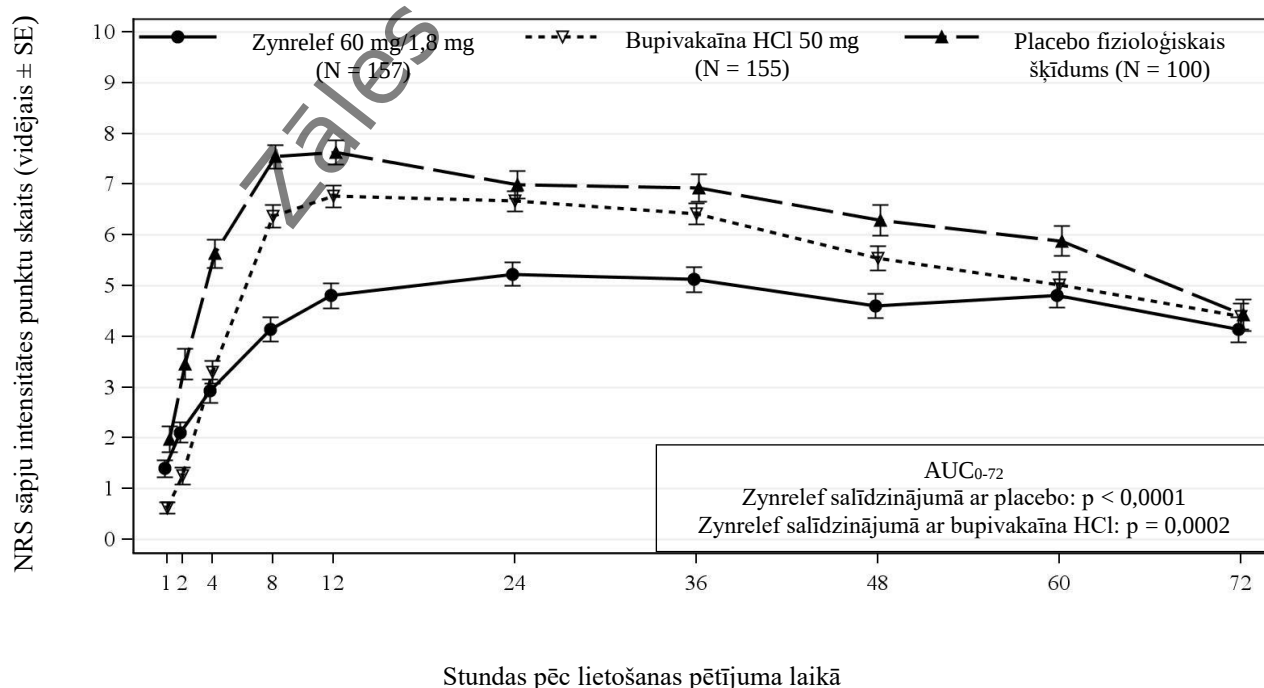
Zynrelef efektivitāte tika izvērtēta 2 daudzcentru, dubultaklos, paralēlu grupu, ar aktīvu vielu un placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos.

Pētījums 301 (*hallux valgus* korekcija)

Kopumā 412 pacienti, kuriem tika veikta unilaterāla *hallux valgus* korekcija ar osteotomiju un fiksāciju, izmantojot lidokaīna blokādi pēc Meijo (*Mayo*), tika randomizēti vienā no šādām 3 ārstēšanas grupām, izmantojot (attiecīgi) attiecību 3:3:2: Zynrelef 60 mg/1,8 mg, bupivakaīna hidrohlorīds 50 mg vai placebo fizioloģiskais šķīdums. Vidējais pacientu vecums bija 47 gadi (diapazons: no 18 līdz 77 gadiem), un pacienti bija galvenokārt sievietes (86%). Zynrelef ievadīja tieši operācijas vietā procedūras beigās pēc pēdējās skalošanas un atsūkšanas, bet pirms brūces slēgšanas. Bupivakaīna hidrohlorīdu un placebo fizioloģisko šķīdumu ievadīja attiecīgi injekcijas un iepilināšanas veidā. Sāpju intensitāti novērtēja pacienti, izmantojot skaitliskā vērtējuma skalu (*numeric rating scale* – NRS) no 0 līdz 10 laika perioda līdz 72 stundām pēc devas ievadīšanas. Pēcoperācijas periodā nebija ielānota pretsāpju zāļu lietošana, tomēr pacienti pēc nepieciešamības drīkstēja izmantot glābējzāles (10 mg oksikodona perorāli reizi 4 stundās, 10 mg morfīna i.v. reizi 2 stundās un/vai 1 000 mg paracetamola perorāli reizi 6 stundās).

Primārā mērķa kritērija un visu 4 galveno sekundāro mērķu kritēriju rezultāti bija pozitīvi. Zynrelef nozīmīgi samazināja NRS-A ar aktivitāti saistīto sāpju intensitātes punktu skaita vidējo AUC 72 stundu laika periodā pēc operācijas salīdzinājumā gan ar placebo fizioloģisko šķīdumu (primārais mērķa kritērijs), gan bupivakaīna HCl (1. attēls). Zynrelef arī nozīmīgi samazināja opioīdu izmantošanu un nozīmīgi palielināja to personu proporciju, kuriem pēc operācijas nebija nepieciešama opioīda glābējzāļu lietošana (“nelietoja opioīdus”) (2. tabula).

1. attēls. Vidējā sāpju intensitāte 72 stundu laikā pētījumā 301 (*hallux valgus* korekcija)



2. tabula. Opioīdu lietošana 72 stundu laikā pētījumā 301 (*hallux valgus* korekcija)

		Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 157)	Bupivakaīna hidrohlorīds 50 mg (N = 155)	Placebo fizioloģiskais šķīdums (N = 100)
Kopējais opioīdu patēriņš ^a 0-72 stundās	Mediāna	13	18	25
	p vērtība salīdzinājumā ar placebo fizioloģisko šķīdumu	< 0,0001		
	p vērtība salīdzinājumā ar bupivakaīna hidrohlorīdu	0,0022		
Nelietoja opioīdus 0-72 stundās	n (%)	45 (29%)	17 (11%)	2 (2%)
	p vērtība salīdzinājumā ar placebo fizioloģisko šķīdumu	< 0,0001		
	p vērtība salīdzinājumā ar bupivakaīna hidrohlorīdu	0,0001		

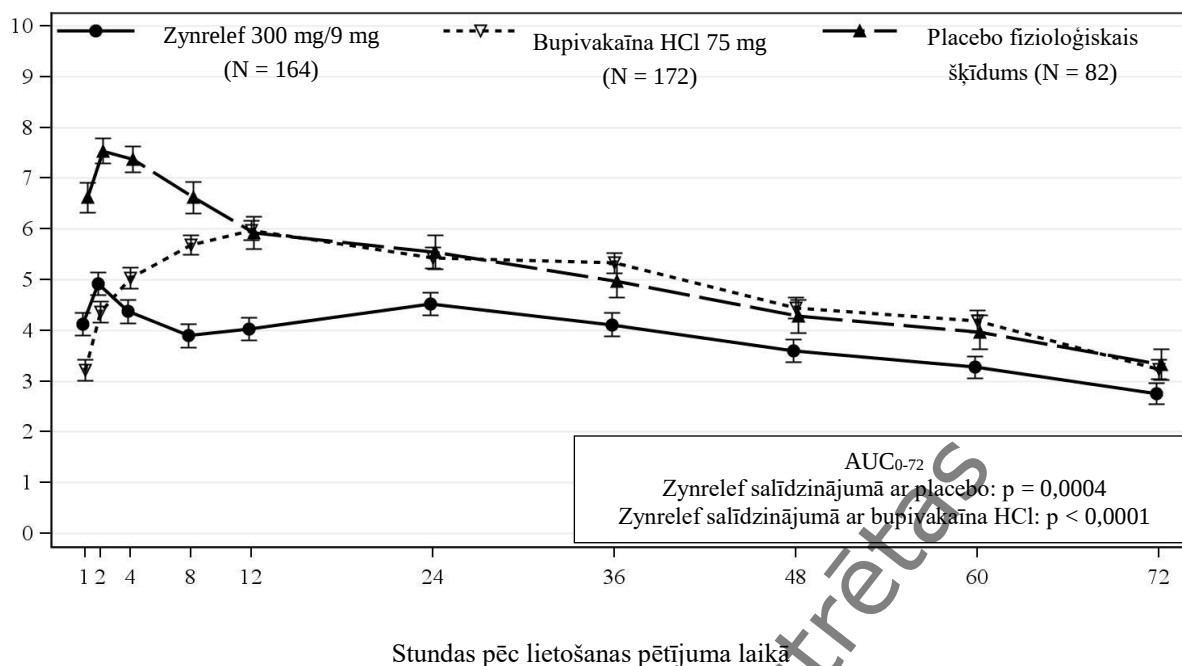
^a Intravenozi ievadīta morfīna miligramu ekvivalenti (i.v. MME).

Pētījums 302 (ingvināla herniorāfija)

Kopumā 418 pacienti, kuriem tika veikta vaļēja ingvināla herniorāfija ar tīkliņu vispārējā anestēzijā, tika randomizēti 1 no šādām 3 ārstēšanas grupām, izmantojot (attiecīgi) attiecību 2:2:1: Zynrelef 300 mg/9 mg, bupivakaīna hidrohlorīds 75 mg vai placebo fizioloģiskais šķīdums. Vidējais pacientu vecums bija 49 gadi (diapazons: no 18 līdz 83 gadiem), un pacienti bija galvenokārt vīrieši (94%). Zynrelef ievadīja tieši operācijas vietā procedūras beigās pēc katra fascijas slāņa pēdējās skalošanas un atsūkšanas, bet pirms tā slēgšanas. Bupivakaīna hidrohlorīdu un placebo fizioloģisko šķīdumu ievadīja attiecīgi injekcijas un iepilināšanas veidā. Sāpju intensitāti novērtēja pacienti, izmantojot NRS no 0 līdz 10 laika periodā līdz 72 stundām pēc devas ievadīšanas. Pēcoperācijas periodā nebija iepļānota pretsāpju zāļu lietošana, tomēr pacienti pēc nepieciešamības drīkstēja izmantot glābējzāles (10 mg oksikodona perorāli reizi 4 stundās, 10 mg morfīna i.v. reizi 2 stundās un/vai 1 000 mg paracetamola perorāli reizi 6 stundās).

Primārā mērķa kritērija un visu 4 galveno sekundāro mērķa kritēriju rezultāti bija pozitīvi. Zynrelef nozīmīgi samazināja NRS-A ar aktivitāti saistīto sāpju intensitātes punktu skaita vidējo AUC 72 stundu laika periodā pēc operācijas salīdzinājumā gan ar placebo fizioloģisko šķīdumu (primārais mērķa kritērijs), gan bupivakaīna HCl (2. attēls). Zynrelef arī nozīmīgi samazināja opioīdu izmantošanu un nozīmīgi palielināja to personu proporciju, kuri “nelietoja opioīdus” (3. tabula).

2. attēls. Vidējā sāpju intensitāte (NRS) 72 stundu laikā pētījumā 302 (herniorāfija)



3. tabula. Opioīdu lietošana 72 stundu laikā pētījumā 302 (herniorāfija)

		Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 164)	Bupivakaīna hidrochlorīds 75 mg (N = 172)	Placebo fizioloģiskais šķīdums (N = 82)
Kopējais opioīdu patēriņš ^a 0-72 stundās	Mediāna	0	7	11
	p vērtība salīdzinājumā ar placebo fizioloģisko šķīdumu	0,0001		
	p vērtība salīdzinājumā ar bupivakaīna hidrochlorīdu	0,0240		
Nelietoja opioīdus 0-72 stundās	n (%)	84 (51%)	69 (40%)	18 (22%)
	p vērtība salīdzinājumā ar placebo fizioloģisko šķīdumu	< 0,0001		
	p vērtība salīdzinājumā ar bupivakaīna hidrochlorīdu	0,0486		

^a Intravenozi ievadītā morfīna miligrama ekvivalenti (i.v. MME).

Operācijas, kurās Zynrelef lietošana nav novērtēta

Drošums un efektivitāte plašās operācijās, tostarp vēdera dobuma, asinsvadu un krūškurvja operācijās, nav pierādīta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Zynrelef vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās akūtu pēcoperācijas sāpju ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc lokālas Zynrelef ievadīšanas operācijas vietā bupivakaīna sistēmisku koncentrāciju plazmā iespējams noteikt 72 stundas, bet meloksikāma – 120 stundas. Bupivakaīna sistēmiskā plazmas koncentrācija pēc Zynrelef ievadīšanas korelē ar efektivitāti.

Uzsūkšanās

Zynrelef ir ilgstošas iedarbības bupivakaīna un meloksikāma zāļu forma, kurā tiek izmantota piegādes sistēma uz polimēru bāzes. Pēc vienreizējas Zynrelef devas lietošanas bupivakaīns un meloksikāms vienlaicīgi izdalās no polimēra aptuveni 3 dienas.

Zynrelef sastāvā esošā bupivakaīna un meloksikāma farmakokinētiskie rādītāji tika izvērtēti pēc vairākām ķirurģiskām procedūrām.

4. tabulā attēlotas attiecīgo Zynrelef devu farmakokinētisko rādītāju aprakstošās statistiskās vērtības katrā pētījumā.

4. tabula. Bupivakaīna un meloksikāma farmakokinētisko rādītāju kopsavilkums pēc vienreizējas Zynrelef devu lietošanas

Aktīvā sastāvdaļa	Parametrs	<i>Hallux valgus</i> korekcija: Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 17)	Herniorāfija: Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 16)
Bupivakaīns	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)
Meloksikāms	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 = laukums zem līknes; NA = nav aprēķināts.

Piezīme: vidējā aritmētiskā vērtība (standartnovirze), izņemot t_{max}, kur tā ir mediānā vērtība (diapazons). Zynrelef devas ir attēlotas kā bupivakaīna deva (mg)/meloksikāma deva (mg).

^a Terminālā eliminācijas fāzē netika noteikta pietiekamam pacientu skaitam; SN netika aprēķināta.

Izkliede

Pēc bupivakaīna un meloksikāma atbrīvošanās no Zynrelef un sistēmiskas uzsūkšanās paredzams, ka bupivakaīns un meloksikāms izkļūdīsies tāpat kā jebkurš bupivakaīna hidrohlorīda šķīdums vai meloksikāma perorāla zāļu forma.

Bupivakaīns

Pēc i.v. lietošanas bupivakaīna kopējais plazmas klīrenss ir 0,58 l/min, izkļiendes tilpums līdzsvara koncentrācijas apstākļos – 73 litri, un starpposma aknu ekstrakcijas attiecība – 0,38. Tas galvenokārt saistās ar alfa-1 skābo glikoproteīnu, saistīšanās plazmā 96%.

Meloksikāms

Meloksikāms ļoti spēcīgi saistās ar plazmas olbaltumvielām, galvenokārt ar albumīnu (99%). Meloksikāms iekļūst sinoviālajā šķidrumā, sasniedzot koncentrāciju, kas atbilst aptuveni pusei no koncentrācijas plazmā. Izkļiendes tilpums ir mazs, vidēji 11 litri. Atšķirības starp indivīdiem ir 30-40% diapazonā.

Biotransformācija

Bupivakaīns

Bupivakaīns izteikti metabolizējas aknās, galvenokārt pēc aromātiskās hidroksilācijas pārvēršoties 4-hidroksibupivakaīnā un pēc N-dealkilācijas – pipekoloksilidīdā (PPX), abus procesus nodrošina citohroms P450 (CYP) 3A4. PPX un 4-hidroksibupivakaīna koncentrācija plazmā pēc bupivakaīna lietošanas ir zema salīdzinājumā ar primāro (*parent*) zāļu koncentrāciju. Metabolītiem piemīt farmakoloģiskā aktivitāte, kas ir mazāka nekā bupivakaīna farmakoloģiskā aktivitāte.

Meloksikāms

Meloksikāms izteikti biotransformējas aknās. Urīnā atklāti četri dažādi meloksikāma metabolīti, kas visi ir farmakodinamiski neaktīvi. Galvenais metabolīts – 5'-karboksimekoksikāms (60% no devas), veidojas, oksidējoties starpmetabolītam 5'-hidroksimetilmeloksikāmam, kas arī izdalās mazākā daudzumā (9% no devas). *In vitro* pētījumi liecina, ka CYP2C9 ir būtiska loma šajā metabolisma ceļā, tajā nedaudz iesaistās arī CYP3A4 izoenzīms. Iespējams, ka pacienta peroksidāzes aktivitāte ir atbildīga par pārējiem diviem metabolītiem, kas veido attiecīgi 16% un 4% no ievadītās devas.

Eliminācija

Pēc bupivakaīna un meloksikāma atbrīvošanās no Zynrelef un sistēmiskas uzsūkšanās paredzams, ka tie izdalīsies tāpat kā jebkurš bupivakaīna hidrohlorīda šķīdums vai meloksikāma perorāla zāļu forma.

Bupivakaīns

Aptuveni 1% no bupivakaīna izdalās ar urīnu neizmanītā veidā 24 stundu laikā, un aptuveni 5% izdalās kā PPX. Zynrelef sastāvā esošā bupivakaīna vidējais šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) ir aptuveni no 14 līdz 15 stundām.

Meloksikāms

Meloksikāms galvenokārt izdalās metabolītu veidā, vienādā daudzumā urīnā un fēcēs. Mazāk nekā 5% no dienas devas izdalās neizmanītā veidā ar fēcēm, bet urīnā ir konstatējamas tikai primārā savienojuma zīmes. Zynrelef sastāvā esošā meloksikāma vidējais šķietamais terminālais eliminācijas periods ($t_{1/2}$) ir aptuveni no 22 līdz 25 stundām. Kopējais plazmas klīrenss ir aptuveni 8 ml/min.

Īpašas pacientu grupas

Pēc bupivakaīna un meloksikāma atbrīvošanās no Zynrelef un sistēmiskas uzsūkšanās paredzams, ka aknu un nieru darbības traucējumu ietekme būs tāda pati kā ietekme uz jebkuru citu bupivakaīna vai meloksikāma zāļu formu.

Aknu/nieru darbības traucējumi

Bupivakaīna klīrensu gandrīz pilnībā nodrošina aknu metabolisms, un tas ir jutīgāks pret aknu enzīmu pamatfunkciju izmaiņām nekā aknu perfūzijas izmaiņām.

Meloksikāma farmakokinētiku būtiski neietekmē aknu darbības traucējumi vai viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi. Smagas nieru mazspējas gadījumā izkļiedes tilpuma palielināšanās var palielināt brīvā meloksikāma koncentrāciju (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Pēc iekšķīgas meloksikāma lietošanas vidējais plazmas klīrenss līdzsvara koncentrācijas apstākļos gados vecākiem cilvēkiem bija nedaudz zemāks nekā klīrenss jaunākām personām.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par Zynrelef, bupivakaīna vai meloksikāma vispārējo toksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

In vitro un *in vivo* nav iegūti pierādījumi par meloksikāma mutagēnu iedarbību. Lietojot žurkām un pelēm devās, kas lielākas par klīniski izmantotajām, meloksikāma kancerogenitātes risks nav

konstatēts. Ilgstoši pētījumi ar dzīvniekiem, lai izvērtētu Zynrelef un bupivakaīna mutagenitāti un iespējamu kancerogenitāti, nav veikti.

Bupivakaīns šķērso placentāro barjeru. Reproductīvās toksicitātes pētījumā lietojot bupivakaīna devas, kas par 1,9 vai 2,1 reizi pārsniedza maksimālo ieteicamo Zynrelef dienas devu cilvēkam (pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu, izmantojot maksimālo dienas iedarbību personai ar ķermeņa masu 60 kg), tika konstatēta žurku pēcnācēju dzīvildzes samazināšanās un trušu embriju mirstība.

Bupivakaīna pētījumā ar rēzus pērtiķiem tika konstatēta izmainīta pēcdzemdību uzvedība pēc bupivakaīna iedarbības dzemdību laikā.

Perorāli lietota meloksikāma reproductivitātes pētījumos žurkām konstatēta ovulāciju skaita samazināšanās un implantāciju inhibīcija, kā arī embriotoksiska iedarbība (palielināts resorbciju skaits), lietojot mātītei 1 mg/kg un lielākas toksiskas devas. Reproductīvās toksicitātes pētījumos žurkām un trušiem netika konstatēta teratogēna iedarbība, lietojot perorālas devas līdz 4 mg/kg žurkām un līdz 80 mg/kg trušiem. Šie iedarbības līmeņi, pie kuriem nenovēroja toksisku iedarbību, pārsniedza Zynrelef sastāvā esošā meloksikāma maksimālo dienas iedarbību par 7,4 un 295 reizēm (pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu, izmantojot maksimālo dienas iedarbību personai ar ķermeņa masu 60 kg). Aprakstīta toksiska ietekme uz augli gestācijas beigās, kas raksturīga visiem prostaglandīnu sintēzes inhibitoriem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

DETOSU/trietilēnglikola/trietilēnglikola poliglikolīda kopolimērs

Triacetīns

Dimetilsulfoksīds

Maleīnskābe

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar ūdeni, nātrija hlorīda šķīdumu vai citām zālēm, jo zāles kļūst ļoti viskozas un grūti lietojamas.

Zynrelef nedrīkst saskarties ar povidona joda šķīdumu.

6.3. Uzglabāšanas laiks

60 mg/1,8 mg bupivakaīna/meloksikāma: 2 gadi

200 mg/6 mg bupivakaīna/meloksikāma: 3 gadi

400 mg/12 mg bupivakaīna/meloksikāma: 3 gadi

Uzglabāšanas laiks pēc pirmās atvēršanas: izlietot nekavējoties.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

Šīs zāles jā sagatavo tikai tieši pirms lietošanas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

60 mg bupivakaīna/1,8 mg meloksikāma

Viens 10 ml I klases stikla flakons, 1 flakona radze ar atgaisotāju, viena 3 ml *Luer lock* šļirce un 1 *Luer lock* aplikators.

200 mg bupivakaīna/6 mg meloksikāma

Viens 10 ml I klases stikla flakons, 1 flakona radze ar atgaisotāju, viena 12 ml *Luer lock* šļirce un 1 *Luer lock* aplikators.

400 mg bupivakaīna/12 mg meloksikāma

Viens 20 ml I klases stikla flakons, 1 flakona radze ar atgaisotāju, divas 12 ml *Luer lock* šļirces un 2 *Luer lock* aplikatori.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Drīkst lietot tikai dzidru šķīdumu bez daļiņām.

Šķīdums ir paredzēts vienreizējai lietošanai. Neizlietotais šķīdums ir jāizmet.

Zynrelef flakona ārpuse nav sterila. Rīkojoties ar zālēm, stingri jāievēro aseptiska tehnika, lai nepieļautu zāļu kontamināciju ar mikroorganismiem. Operāciju zālē zāļu sagatavošanu ieteicams veikt 2 personām.

Zynrelef ir viskozs šķīdums, kuru drīkst sagatavot un ievadīt tikai, izmantojot Zynrelef procedūras iepakojumā iekļautos piederumus.

Veselības aprūpes speciālistiem paredzētos norādījumus par lietošanu skatiet lietošanas instrukcijā.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 24. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml ilgstošas darbības šķīdums brūcēm
bupivacainum/meloxicamum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs šķīduma mililitrs satur 29,25 mg bupivakaīna un 0,88 mg meloksikāma.

Katrs flakons ievada devu 60 mg/1,8 mg bupivakaīna/meloksikāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: DETOSU/trietilēnglikola/trietilēnglikola poliglikolīda kopolimēru, triacetīnu, dimetilsulfoksīdu, maleīnskābi.

Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošas darbības šķīdums brūcēm

1 x 10 ml flakons, 1 flakona radze ar atgaisotāju, 1 *Luer lock* šļirce un 1 *Luer lock* aplikators.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Lietošanai bojājumā.

Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

Sagatavot tieši pirms lietošanas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Heron Therapeutics, B.V.

Herengracht 500

1017 CB Amsterdam

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1478/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml ilgstošas darbības šķīdums brūcēm
bupivacainum/meloxicamum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs šķīduma mililitrs satur 29,25 mg bupivakaīna un 0,88 mg meloksikāma.

Katrs flakons ievada devu 60 mg/1,8 mg bupivakaīna/meloksikāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošas darbības šķīdums brūcēm
1 x 10 ml flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Lietošanai bojājumā.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Sagatavot tieši pirms lietošanas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Heron Therapeutics, B.V.

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1478/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA MARĶĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Zynrelief (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml ilgstošas darbības šķīdums brūcēm
bupivacainum/meloxicamum
Lietošanai bojājumā

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

60 mg/1,8 mg/devā

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml ilgstošas darbības šķīdums brūcēm
bupivacainum/meloxicamum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs šķīduma mililitrs satur 29,25 mg bupivakaīna un 0,88 mg meloksikāma.

Katrs flakons ievada devu 200 mg/6 mg bupivakaīna/meloksikāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: DETOSU/trietilēnglikola/trietilēnglikola poliglikolīda kopolimēru, triacetīnu, dimetilsulfoksīdu, maleīnskābi.

Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošas darbības šķīdums brūcēm

1 x 10 ml flakons, 1 flakona radze ar atgaisotāju, 1 *Luer lock* šļirce un 1 *Luer lock* aplikators.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Lietošanai bojājumā.

Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

Sagatavot tieši pirms lietošanas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Heron Therapeutics, B.V.

Herengracht 500

1017 CB Amsterdam

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1478/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml ilgstošas darbības šķīdums brūcēm
bupivacainum/meloxicamum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs šķīduma mililitrs satur 29,25 mg bupivakaīna un 0,88 mg meloksikāma.

Katrs flakons ievada devu 200 mg/6 mg bupivakaīna/meloksikāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošas darbības šķīdums brūcēm
1 x 10 ml flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Lietošanai bojājumā.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Sagatavot tieši pirms lietošanas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Heron Therapeutics, B.V.

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1478/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml ilgstošas darbības šķīdums brūcēm
bupivacainum/meloxicamum
Lietošanai bojājumā

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

200 mg/6 mg/devā

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml ilgstošas darbības šķīdums brūcēm
bupivacaīnum/meloxicamum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs šķīduma mililitrs satur 29,25 mg bupivakaīna un 0,88 mg meloksikāma.

Katrs flakons ievada devu 400 mg/12 mg bupivakaīna/meloksikāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: DETOSU/trietilēnglikola/trietilēnglikola poliglikolīda kopolimēru, triacetīnu, dimetilsulfoksīdu, maleīnskābi.

Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošas darbības šķīdums brūcēm

1 x 20 ml flakons, 1 flakona radze ar atgaisotāju, 2 *Luer lock* šļirces un 2 *Luer lock* aplikatori.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Lietošanai bojājumā.

Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

Sagatavot tieši pirms lietošanas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Heron Therapeutics, B.V.

Herengracht 500

1017 CB Amsterdam

Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1478/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml ilgstošas darbības šķīdums brūcēm
bupivacainum/meloxicamum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs šķīduma mililitrs satur 29,25 mg bupivakaīna un 0,88 mg meloksikāma.

Katrs flakons ievada devu 400 mg/12 mg bupivakaīna/meloksikāma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Ilgstošas darbības šķīdums brūcēm
1 x 20 ml flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Lietošanai bojājumā.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Sagatavot tieši pirms lietošanas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Heron Therapeutics, B.V.

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1478/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA MARĶĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml ilgstošas darbības šķīdums brūcēm
bupivacainum/meloxicamum
Lietošanai bojājumā

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

400 mg/12 mg/devā

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml ilgstošas darbības šķīdums brūcēm

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml ilgstošas darbības šķīdums brūcēm

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml ilgstošas darbības šķīdums brūcēm

bupivacainum/meloxicamum

Pirms Jums ievada šīs zāles, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Zynrelef un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zynrelef ievadīšanas
3. Kā Jums ievadīs Zynrelef
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zynrelef
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Zynrelef un kādam nolūkam to lieto

Zynrelef satur zāles bupivakaīnu un meloksikāmu.

- Bupivakaīns pieder zāļu grupai, ko sauc par lokāliem anestēzijas līdzekļiem.
- Meloksikāms pieder zāļu grupai, ko sauc par nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL).

Zynrelef Jums ievadīs operācijas laikā ārsts.

Zynrelef lieto pieaugušajiem, lai samazinātu sāpes maza vai vidēja izmēra ķirurģiskajām brūcēm pēc operācijas.

2. Kas Jums jāzina pirms Zynrelef ievadīšanas

Jums nedrīkst ievadīt Zynrelef šādos gadījumos:

- ja Jums ir **grūtniecības pēdējais trimestris** (vairāk nekā 30 nedēļas). Skatīt punktu par grūtniecību;
- ja Jums ir **alerģija** pret **bupivakaīnu** un/vai **meloksikāmu**, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir **alerģija** pret kādu citu lokālo anestēzijas līdzekli, kas pieder tai pašai zāļu grupai, kurai bupivakaīns (piemēram, **lidokaīnu**, **mepivakaīnu**, **prilokaīnu**, **levobupivakaīnu** vai **ropivakaīnu**);
- ja Jums jebkad pēc **acetilsalicilskābes – vielas, kas ir daudzu pretsāpju un temperatūru mazinošo zāļu, kā arī asinsreci mazinošo zāļu sastāvā –**, vai cita nesteroīdā pretiekaisuma līdzekļa lietošanas parādās kāda no šīm pazīmēm:
 - sēkšana, saspringuma sajūta krūškurvī, elpas trūkums (astma);
 - aizlikts deguns deguna gļotādas pietūkuma dēļ (deguna polipi);
 - izsitumi uz ādas/nātrene tipa izsitumi (nātrene) vai nopietnas ādas reakcijas;
 - pēkšņs ādas vai gļotādu pietūkums, piemēram, pietūkums ap acīm, sejas, lūpu, mutes vai rīkles pietūkums, kas var apgrūtināt elpošanu (angioneirotiskā tūska jeb angioedēma);

- **sirds šuntēšanas operācijas laikā** (koronārās artērijas šuntēšana);
- ja Jums ir **smaga sirds mazspēja**;
- ja Jums ir **smagi aknu darbības traucējumi**;
- ja Jums ir **smaga nieru mazspēja un Jums netiek veikta dialīze**.

Ja neesat pārliecināts, vai kāds no iepriekš minētajiem punktiem attiecas uz Jums, pirms Zynrelef ievadīšanas konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Zynrelef lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums ir sirds slimības, iepriekš ir bijusi trieka vai Jums šķiet, ka Jums varētu būt šo slimību risks, jo tādas zāles kā meloksikāms, kas ir Zynrelef sastāvā, var nedaudz palielināt sirdslēkmes (“miokarda infarkts”) vai insulta risku;
- ja Jums kādreiz ir bijusi asiņošana no kuņģa vai kuņģa-zarnu trakta, kuņģa čūla vai kuņģa iekaisums (gastrīts), jo tādas zāles kā meloksikāms, kas ir Zynrelef sastāvā, var pasliktināt šos traucējumus;
- ja Jums rodas ādas reakcijas, it īpaši pirmajās nedēļās pēc operācijas. Jūsu ārsts rūpīgi novēros Jūsu ādas reakcijas, un Jūs vairs nekad nedrīkstat lietot Zynrelef;
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi vai nieru slimība;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi vai aknu slimība;
- ja Jums ir augsts kālija līmenis asinīs (hiperkaliēmija);
- ja Jums ir plānota greizā kājas īkšķa operācija, jo reizēm pacientiem pēc šīs operācijas ir novērota traucēta brūču dzīšana. Ārstam tas ir jāapzinās, lai izvairītos no pārmērīga Zynrelef tilpuma ievadīšanas.

Pacientiem, kas pēc operācijas saņem intraartikulāru nepārtrauktu vietējās anestēzijas līdzekļa (kas ir viena no šo zāļu sastāvdaļām) infūziju, ir ziņots par hondrolīzi (skrimšļa sabrukumu). Ārstam ir jāapzinās, ka Zynrelef nav paredzēts ievadīšanai intraartikulāri.

Ja neesat pārliecināts, vai kāds no iepriekš minētajiem punktiem attiecas uz Jums, pirms Zynrelef ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Bērni un pusaudži

Zynrelef nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un Zynrelef

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas nepieciešams tāpēc, ka Zynrelef var ietekmēt dažu zāļu darbību.

It īpaši, **pastāstiet ārstam** vai farmaceitam, ja lietojat/esat lietojis kādu no turpmāk minētajām zālēm:

- zāles, kuras lieto neregulāras sirdsdarbības (aritmijas) ārstēšanai, piemēram, lidokaīnu un meksiletīnu.

Ārstam jāzina par šo zāļu lietošanu, lai varētu aprēķināt pareizu Zynrelef devu.

Tāpat **pastāstiet ārstam**, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- zāles sirds un nieru slimību ārstēšanai (piemēram, AKE inhibitorus, angiotensīna receptoru blokatorus vai bēta blokatorus);
- jebkādas diurētiskus līdzekļus (“urīndzenošas tabletes”). Ja Jūs lietojat diurētiskus līdzekļus, ārsts var uzraudzīt nieru funkciju;
- litiju – izmanto garastāvokļa traucējumu ārstēšanai.

Ja Jums ir šaubas par kādām no šīm zālēm, jautājiet ārstam.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Nekavējoties **pastāstiet ārstam**, ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību. Meloksikāms, kas ir viena no Zynrelef sastāvā esošajām zālēm, var apgrūtināt grūtniecības iestāšanos. Ja Jums neiestājas grūtniecība vai Jums tiek veikta neauglības izmeklēšana, ārsts izlems, vai Jums var ievadīt Zynrelef.

Zynrelef nedrīkst ievadīt, ja Jūs esat grūtniecības pēdējā trimestrī, jo tas var kaitēt Jūsu vēl nedzimušajam bērnam, vai radīt problēmas dzemdību laikā. Tas var izraisīt nieru un sirds problēmas Jūsu nedzimušajam bērnam. . Tas var ietekmēt Jūsu un Jūsu bērna tieksmi uz asiņošanu, un izraisīt novēlotas vai ilgākas dzemdības, nekā paredzēts. Zynrelef nedrīkst ievadīt grūtniecības pirmo 6 mēnešu laikā, ja tas nav absolūti nepieciešams un to iesaka Jūsu ārsts. Ja Jums nepieciešama ārstēšana šajā laikā, vai kad plānojat grūtniecību, jāievada vismazākā deva. Ja Zynrelef tiek ievadīts pēc grūtniecības 20. nedēļas, tas var radīt nieru problēmas Jūsu nedzimušajam bērnam, kas var izraisīt bērnu ietverošā amnija šķidruma līmeņa pazemināšanos (oligohidramniju), vai asinsvadu (ductus arteriosus) sašaurināšanos bērna sirdī. Ja Jums nepieciešama ārstēšana, ārsts var ieteikt papildu uzraudzību. Zynrelef nav ieteicams ievadīt krūts barošanas laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Zynrelef var ļoti nelielu ietekmi psihiskās funkcijas un koordināciju, kā arī var īslaicīgi nevēlami ietekmēt pārvietošanās spēju un uzmanību. Pēc Zynrelef lietošanas Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, kamēr izzūd šīs blakusparādības.

3. Kā Jums ievadīs Zynrelef

Zynrelef Jums ievadīs operācijas laikā ārsts. Ārsts noteiks Jums piemēroto devu atkarībā no operācijas veida. Ārsts var izlemt samazināt devu, ja esat gados vecāks cilvēks.

Ārsts nodrošinās, ka vienmēr saņemat pietiekamu atsāpināšanu.

Ja Jums ir ievadīts pārāk daudz Zynrelef

Blakusparādībām, kuras izraisa pārāk liela Zynrelef daudzuma ievadīšana, ir nepieciešama īpaša ārstēšana, un Jūsu ārstējošais ārsts ir apmācīts, kā rīkoties šādās situācijās.

Pēc iespējas ātrāk meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums rodas kāda no šīm agrīnajām pazīmēm, kas liecina par pārāk liela Zynrelef daudzuma ievadīšanu:

- reiboņa sajūta vai viegluma sajūta galvā;
- nejutīgums lūpās un ap muti;
- mēles nejutīgums;
- dzirdes traucējumi;
- redzes traucējumi.

Nopietnākas blakusparādības, kas rodas pēc pārāk liela Zynrelef daudzuma ievadīšanas, ietver runas grūtības, muskuļu raustīšanos, trīci, drebēšanu, krampju lēkmes un sāpīgas zudumu. Ja rodas kāda no iepriekš minētajām pazīmēm, **nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.**

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Svarīgas nevēlamas blakusparādības, kurām jāpievērš uzmanība:

Zynrelef klīniskajos pētījumos pacientiem ziņots par šādām blakusparādībām.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- reibonis

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- neparasti lēna sirdsdarbība;
- zems asinsspiediens;
- nepatīkams ķermeņa aromāts;
- ādas infekcija (celulīts);
- neparasta greizā kājas īkšķa operācijas vietas dzīšana, tostarp brūces atvēršanās;
- pietūkums, apsārtums, karstuma sajūta vai infekcija operācijas vietā;
- apakšstilbu vai plaukstu pietūkums;
- garšas izmaiņas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

5. Kā uzglabāt Zynrelef

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

Parasti Zynrelef uzglabā ārsts vai slimnīca, un viņi ir atbildīgi par zāļu kvalitāti pēc atvēršanas, ja zāles netiek izlietotas nekavējoties. Pirms lietošanas zāles vizuāli jāpārbauda. Šķīdumu drīkst lietot tikai tad, ja tas ir dzidrs, praktiski nesatur daļiņas un tā kontainers nav bojāts. Ārsts likvidēs zāles atbilstoši noteikumiem.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Zynrelef satur

- Aktīvās vielas ir bupivakaīns un meloksikāms. Katrs šķīduma mililitrs satur 29,25 mg bupivakaīna un 0,88 mg meloksikāma.
- Zynrelef ilgstošas darbības šķīdums tiek piegādāts šādās devās:
 - 60 mg/1,8 mg bupivakaīna/meloksikāma;
 - 200 mg/6 mg bupivakaīna/meloksikāma;
 - 400 mg/12 mg bupivakaīna/meloksikāma.
- Citas sastāvdaļas ir DETOSU/trietilēnglikola/trietilēnglikola poliglikolīda kopolimērs, triacetīns, dimetilsulfoksīds un maleīnskābe.

Zynrelef ārējais izskats un iepakojums

Zynrelef ir ilgstošas darbības šķīdums brūcēm lietošanai bojājumā (ievadīšanai operācijas vietā). Tas ir dzidrs, iedzeltens līdz dzeltens šķīdums.

Katrs Zynrelef iepakojums satur 1 x 10 ml vai 1 x 20 ml vienreizējas lietošanas stikla flakonu, kas ievietots atsevišķā kastītē, un sterilus, atsevišķi iepakotus piederumus, kas paredzēti zāļu sagatavošanai un ievadīšanai:

- 60 mg bupivakaīna un 1,8 mg meloksikāma: viens 10 ml vienreizējas devas flakons, 1 flakona radze ar atgaisotāju, viena 3 ml *Luer lock* šļirce un 1 *Luer lock* aplikators;
- 200 mg bupivakaīna un 6 mg meloksikāma: viens 10 ml vienreizējas devas flakons, 1 flakona radze ar atgaisotāju, viena 12 ml *Luer lock* šļirce un 1 *Luer lock* aplikators;
- 400 mg bupivakaīna un 12 mg meloksikāma: viens 20 ml vienreizējas devas flakons, 1 flakona radze ar atgaisotāju, divas 12 ml *Luer lock* šļirces un 2 *Luer lock* aplikatori.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

ZYNRELEF LIETOŠANAS NORĀDĪJUMI

1. Paredzēts lietot tikai vienu Zynrelef devu.
2. Zynrelef tiek piegādāts procedūras iepakojumā, kurā ir vienas devas stikla flakons un šādi sterili piederumi: *Luer lock* šļirce(-es), flakona radze ar atgaisotāju un *Luer lock* aplikators(-i).
3. Zynrelef ir viskozs šķīdums, ko drīkst sagatavot un ievadīt, tikai izmantojot Zynrelef procedūras iepakojumā piegādātos piederumus.
4. Zynrelef flakona saturs ir sterils. Flakona ārpusē nav sterila. Rīkojoties ar zālēm, stingri jāievēro aseptiska tehnika, lai nepieļautu zāļu kontamināciju ar mikroorganismiem.

Sagatavošana

Pieejami šādi Zynrelef 3 procedūru iepakojumi.

zāļu piegādes veids	Šļirces tilpums	Šļirču skaits	Šļircē ievelkamais tilpums ^a	Ievadītais tilpums
60 mg/1,8 mg bupivakaīna/meloksikāma šķīduma 10 ml flakonā	3 ml	1	2,3 ml	2,0 ml
200 mg/6 mg bupivakaīna/meloksikāma šķīduma 10 ml flakonā	12 ml	1	7 ml	6,7 ml
400 mg/12 mg bupivakaīna/meloksikāma šķīduma 20 ml flakonā	12 ml	2	7 ml (14 ml kopā)	13,5 ml

^a Ievilktais tilpums ietver *Luer lock* aplikatora neizmantojamās telpas tilpumu.

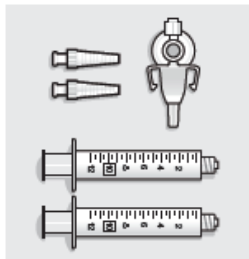
Zāles vairs nav reģistrētas

Norādījumi par sagatavošanu un ievadišanu

Operāciju zālē zālīu sagatavošanu ieteicams veikt 2 personām:

vienai **sterilai** (attēlots zilā krāsā) un otrai **nesterilai** (attēlots zaļā krāsā).

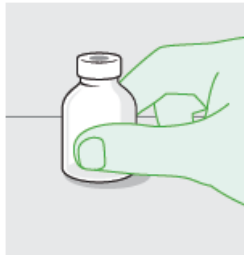
1. Sagatavojiet piederumus



STERILS

Atveriet visus piederumus sterilā laukā.
Piezīme: sagatavojiet šļirci (visas šļirces), kas iekļauta(-as) komplektā.
Neaizvietojiet nevienu no piederumiem.

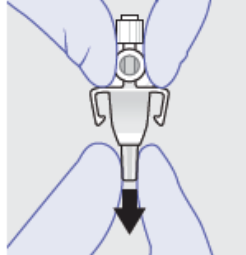
2. Sagatavojiet flakonu



NESTERILS

- A) Noņemiet no flakona paceļamo vāciņu un novietojiet flakonu uz stabilas nesterilas virsmas.
 - B) Notīriet starpsienu ar spirta salveti.
 - C) Turiet flakonu vietā, lai sterilā persona drošā veidā varētu iedurt radzi ar atgaisotāju.
- Nenoņemiet** aizbāzni un nemēģiniet izliet flakona saturu.

3. Noņemiet aizsargapvalku



STERILS

- A) Noņemiet zilo aizsargapvalku no flakona radzes ar atgaisotāju.
- B) Noņemiet Luer savienojuma vāciņu.

4. Pievienojiet flakona radzi ar atgaisotāju



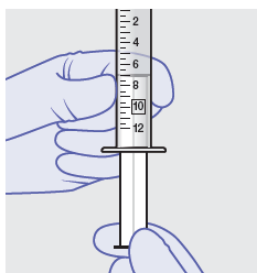
STERILS

Spiediet radzi cauri flakona starpsienai, līdz tā ar klikšķi nofiksējas vietā.
Turiet flakona radzi ar atgaisotāju aiz adaptera kakliņa, lai saglabātu flakona radzes ar atgaisotāju un sterilās personas sterilitāti.

NESTERILS

Kamēr sterilā persona pievieno radzi, turiet flakonu vietā.
Piezīme: šo darbību ieteicams veikt uz stingras, līdzenas virsmas.

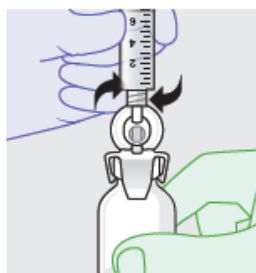
5. Sagatavojiet šļirci



STERILS

Uzpildiet šļirci ar tādu pašu daudzumu gaisa, kādu daudzumu zāļu plānojat ievilkt. Gaisa no šļirces tiks iespiests flakonā 7. darbības laikā pēc tam, kad flakons būs apgriezts otrādi un zāles būs piepildījušas flakona kakliņu.

6. Sagatavojiet šķidruma ievilkšanai



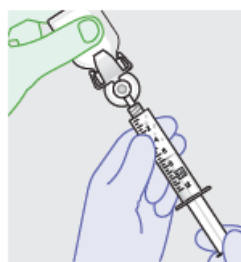
STERILS

Pievienojiet ar gaisu piepildīto šļirci flakona radzei ar atgaisotāju. *Piezīme: ievilkšanas procesa laikā nevienā brīdī nespiediet un nekustiniet virzuļa kātu uz augšu un uz leju.*

NESTERILS

Turiet flakonu vietā, kamēr tiek pievienota šļirce.

7. Ievelciet zāles



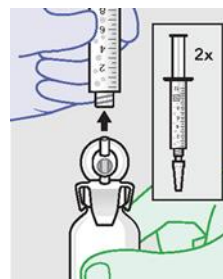
STERILS

- A) Apgrieziet flakonu otrādi, izmantojot šļirci.
- B) Ļaujiet, lai zāles piepilda flakona kakliņu.
- C) Iespiediet flakona gaisu un gaidiet, kamēr paceļas gaisa burbulis.
- D) Ievelciet zāles šļircē. Tas ir normāli, ja šļircē tiek ievilkti mazi gaisa burbuļi. *Piezīme: zāles ir ļoti biezas. To ievilkšanai var būt nepieciešamas pāris minūtes.*

NESTERILS

Ja nepieciešams, Jūs varat palīdzēt sterilai personai apgriezt otrādi flakonu, turot nesterilo flakonu.

8. Pievienojiet Luer lock aplikatoru



STERILS

- A) Nolieciet flakonu atpakaļ uz nesterilās virsmas.
- B) Atvienojiet šļirci no flakona un pievienojiet Luer lock aplikatoru.
- C) Novietojiet šļirci uz sterilas virsmas.
- D) (ja nepieciešams) Atkārtojiet 5-8. darbību ar otru šļirci.

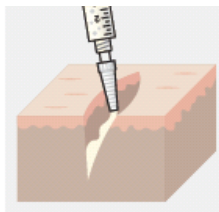
NESTERILS

Ja nepieciešams, otrās šļirces pievienošanas laikā turiet flakonu vietā.

Zāles jāgatavo tikai tieši pirms lietošanas. Zāles nedrīkst sagatavot un uzglabāt vēlākai lietošanai.

Norādījumi par ievadīšanu – šī informācija jāizskata pirms pirmās zāļu lietošanas reizes. Zynrelef drīkst ievadīt, tikai izmantojot procedūras iepakojumā iekļauto šļirci un Luer lock aplikatoru.

1. Zynrelef ievada bez adatas operācijas vietā pēc pēdējās skalošanas un atsūkšanas un pirms brūces aizsūkšanas. Ja ir skarti vairāki audu slāņi, ievadiet Zynrelef tikai pēc katra slāņa pēdējās skalošanas un atsūkšanas un pirms slēgšanas.
2. Izmantojot šļircei pievienoto Luer lock aplikatoru, uzklājiet Zynrelef uz operācijas vietas audiem, kas varētu izraisīt sāpes.
3. Izmantojiet pietiekamu daudzumu, lai pārklātu audus. Ievadot šķidrumu nelielās operāciju vietās, pārliecinieties, vai šķidruma netiek uzklāts par daudz un netiks izspiests no operācijas vietas brūces slēgšanas laikā. Noslaukiet Zynrelef pārpalikumu no ādas pirms brūces slēgšanas vai brūces slēgšanas laikā.



4. Zynrelef uzklājiet tikai uz tiem audu slāņiem, kas atrodas zemāk par ādas incīzijas vietu, bet neuzklājiet uz ādas.
5. Nepieciešamais Zynrelef daudzums ir atkarīgs no operācijas lauka audiem. Maksimālais kopējais devas tilpums ir aptuveni 14 ml. Zynrelef ir labi plūstošs un nosedz lielu laukumu.
6. Zynrelef nenoārda ķirurģiskos diegus. Sasienot mezglus monofilamenta ķirurģiskiem diegiem, saskare ar Zynrelef var izraisīt mezglu atslābināšanos vai atsiešanos Zynrelef viskozitātes dēļ. Samaziniet Zynrelef ievadīšanu griezuma līnijas tuvumā un pirms šūšanas noslaukiet Zynrelef pārpalikumu no ādas. Izmantojot monopavedienu diegus, ieteicams izveidot trīs vai vairākus mezglus, kas beidzas ar vairāku metienu mezglu (piemēram, ķirurga mezglu). Apsveriet pītus vai pašfiksējošus brūces aizvēršanas diegus, īpaši dziļāku slāņu aizvēršanai.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Zāles vairs nav reģistrētas

IV PIELIKUMS
ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU
PAMATOJUMS

Zāles vairs nav reģistrētas

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par bupivakaīnu/meloksikāmu PADZ, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ņemot vērā pieejamos datus par bupivakaīna/meloksikāma lietošanula krūts barošanas laikā, pamatojoties uz HTX-011-220 pētījuma rezultātiem (kurā konstatēts, ka bupivakaīns/meloksikāms izdalās mātes pienā 6–8 dienas), un informāciju par lietošanu grūtniecības laikā, pamatojoties uz *PRAC* ieteikumu par NSPL saturošām zālēm (EMA/CMDh/642745/2022), *PRAC* uzskata, ka atbilstoši jāpastiprina brīdinājumi zāļu aprakstā. *CHMP* piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par bupivakaīnu/meloksikāmu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvās vielas bupivakaīnu/meloksikāmu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.