

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Zynrelef (60 mg + 1.8 mg) / 2.3 mL soluzzjoni li terhi l-medicina bil-mod għall-feriti

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 mL soluzzjoni li terhi l-medicina bil-mod għall-feriti

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 mL soluzzjoni li terhi l-medicina bil-mod għall-feriti

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL ta' soluzzjoni fih 29.25 mg ta' bupivacaine u 0.88 mg ta' meloxicam.

Zynrelef soluzzjoni li terhi l-medicina bil-mod hi pprovduta fid-doži li ġejjin:

- 60 mg/1.8 mg ta' bupivacaine/meloxicam.
- 200 mg/6 mg ta' bupivacaine/meloxicam.
- 400 mg/12 mg ta' bupivacaine/meloxicam.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni li terhi l-medicina bil-mod għall-feriti.

Likwidu viskuż, ċar, ta' lewn isfar ċar sa isfar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Zynrelef huwa indikat għat-trattament ta' uġiġ somatiku wara l-operazzjoni minn ferita tal-kirurgija ta' daqs żgħir u medju fl-adulti (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożologija u metodu ta' kif għandu jingħata

Zynrelef għandu jingħata f'kuntast fejn hemm staff imħarreġ u tagħmir disponibbli biex jiġu ttrattati fil-pront pazjenti li juru evidenza ta' tossiċità newroloġika jew kardijaka.

Pożologija

Id-doża rakkomandata tiddependi fuq id-daqs tas-sit kirurġiku u l-volum meħtieġ biex jiksi t-tessuti affettwati fis-sit kirurġiku li jistgħu jikkawżaw l-uġiġ. Għandu jiġi żgurat li ma jkunx hemm eċċess li jista' johrog mis-sit waqt li jsiru s-suturi, speċjalment għal spazji kirurġiċi żgħar u dojoq (ara sezzjoni 4.4).

Il-volum li jrid jingħibed jinkludi l-ammont ta' likwidu miżmum fl-applikatur tal-Luer lock. Dawn li ġejjin huma eżempji tal-volum li għandu jingħibed u d-doża disponibbli għall-ġħoti:

- Proċedura kirurġika biex titneħħa l-bunion (nefha minhabba għadma mqabbża fis-saba' l-kbir tas-sieq) – sa 2.3 mL (60 mg/1.8 mg)
- Proċedura kirurġika ingwinali miftuħa biex jissewwa l-ftuq (open inguinal herniorrhaphy) – sa 10.5 mL (300 mg/9 mg)

Id-doża massima totali ta' Zynrelef li għandha tiġi applikata m'għandhiex taqbeż 400 mg/12 mg (madwar 14 mL).

Użu ma' anestetici oħra

Meta Zynrelef jintuża flimkien ma' anestetici lokali oħrajn, irid jiġi kkunsidrat l-esponiment globali tal-anestetici lokali sa 72 siegħa. B'kolloxx, id-doża massima ta' bupivacaine mogħtija m'għandhiex taqbeż 400 mg/jum.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani (li għandhom ≥ 65 sena)

Pazjenti anzjani għandhom jingħataw dożi mnaqqsin b'mod proporzjonat skont l-età u l-kundizzjoni fiżika tagħhom. Minhabba li pazjenti anzjani jista' jkollhom tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi, dan għandu jiġi kkunsidrat waqt l-għażla tad-doża.

Indeboliment tal-kliwi

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Zynrelef mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment hafif sa moderat tal-kliwi (ara sezzjoni 5.2). L-użu ta' Zynrelef f'pazjenti b'indeboliment renali sever mingħajr dijaliżi hu kontraindikata (ara sezzjoni 4.3) u l-użu f'pazjenti b'indeboliment renali sever bid-dijaliżi mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Zynrelef mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment hafif sa moderat tal-fwied. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' funzjoni tal-fwied li tmur għall-agħar (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). L-użu ta' Zynrelef hu kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Zynrelef fit-tfal u fl-adolesxenti ta' taħt 18-il sena għadhom ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu għal ġol-ferita.

Zynrelef hu intenzjonat biex jiġi applikat fis-sit kirurġiku.

Zynrelef hu intenzjonat għall-ġoti ta' doża waħda.

Zynrelef għandu jiġi ppreparat u mogħti biss bil-komponenti sterili pprovduti fil-pakkett tal-proċedura (vented vial spike, siringa, applikatur tal-Luer lock). L-istruzzjonijiet kompleti għall-użu huma pprovduti fil-fuljett ta' tagħrif għall-użu minn professjonisti tal-kura tas-saħħa.

Zynrelef għandu jiġi applikat fis-sit kirurġiku wara l-irrigazzjoni u l-ġbid tal-arja finali u qabel ma jsiru s-suturi. Jekk diversi saffi ta' tessut huma involuti, is-soluzzjoni għandha tiġi applikata wara l-irrigazzjoni u l-ġbid tal-arja finali ta' kull saff qabel ma jingħalqu.

Zynrelef mhuwiex injettat, għandu jiġi applikat mingħajr labra fis-saffi tat-tessut taħt l-inċiżjoni fil-ġilda. Is-soluzzjoni m'għandhiex tiġi applikata mal-ġilda. Għandu jiġi applikat ammont ta' soluzzjoni suffiċjenti biex ikopri t-tessuti. Imsaħ Zynrelef żejjed minn fuq il-ġilda qabel jew waqt li tkun qed tingħalaq il-ferita.

Meta torbot l-ġhoqiedi bis-suturi tal-monofilament, il-kuntatt ma' Zynrelef jista' jwassal biex 1-ġhoquedi jerhu jew jinhallu minhabba l-viskożità ta' Zynrelef. Imminimizza l-ġoti ta' Zynrelef qrib il-linja tal-inċiżjoni u msah l-ammont żejjed ta' Zynrelef minn fuq il-ġilda qabel ma tagħmel is-suturi. Huma rakkomandati tliet (3) ġhoqod jew aktar li fit-tarf tagħhom ikollhom ġhoqda tat-tip multi-throw (eż. Ġhoqda tal-kirurgu) mas-suturi tal-monofilament. Ikkunsidra suturi mmaljati jew imxewkin, speċjalment għall-ġheluq ta' saffi aktar fil-fond.

Għal istruzzjonijiet fuq il-preparazzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Pazjenti b'sensittività eċċessiva magħrufa għal kwalunkwe mediċina anestetika tat-tip amide jew mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi (*non-steroidal antiinflammatory drugs* - NSAIDs). Meloxicam ma jistax jingħata lil pazjenti li żviluppaw sinjali tal-ażżma, polipi tal-immieher, edema anġjonewrotika, jew urtikarja wara l-ghoti ta' acetyl salicylic acid jew NSAIDs oħrajn.
- Tiolet trimestru tat-tqala (ara sezzjoni 4.6).
- Operazzjoni ta' bypass bi trapjant ta' tessut ħaj fl-arterja koronarja (CABG, *coronary artery bypass graft*) (ara sezzjoni 4.4).
- Insuffiċjenza severa tal-qalb (ara sezzjoni 4.4).
- Indeboliment sever fil-funzjoni tal-fwied (ara sezzjoni 4.4).
- Indeboliment sever fil-kliewi mingħajr dijaliżi (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

L-effikaċja u s-sigurtà għadhom ma ġewx determinati f'kirurgiji maġġuri inkluż kirurgiji addominali, vaskulari u tat-toraċiċi (ara sezzjoni 5.1). Huwa rrakkomandat li ma tintużax din il-mediċina f'kirurgiji maġġuri.

Tossiċità sistemika b'anestetiku lokali (LAST, *local anaesthetic systemic toxicity*)

Peress li hemm riskju potenzjali ta' reazzjonijiet avversi li huma ta' theddida gravi għall-ħajja u li huma assoċjati mal-ghoti ta' bupivacaine, kwalunkwe prodott li fih bupivacaine għandu jingħata f'ambjent fejn hemm disponibbli tagħmir u staff imharreġ biex jitrattaw fil-pront pazjenti li juru evidenza ta' tossiċità newroloġika jew kardijaka.

Bupivacaine jista' jikkawża effetti ta' tossiċità akuta fuq is-sistemi nervużi ċentrali u kardjovaskulari jekk jintużaw għal proċeduri anestetici lokali li jirriżultaw f'koncentrazzjonijiet għoljin tas-sustanza attiva fid-demm. Dan huwa l-każ speċjalment wara l-ghoti jew l-injezzjoni intravaskulari mhux intenzjonati f'żoni vaskulari ħafna. Ġew irrappurtati aritmija ventrikulari, fibrillazzjoni ventrikulari, kollass kardjovaskulari għal għarnieda, u mewt b'rabta ma' koncentrazzjonijiet sistemici għoljin ta' bupivacaine. It-tabib responsabbli għandu jieħu l-prekawzjonijiet neċessarji biex jevita tossiċità sistemika b'anestetiku lokali (ara sezzjoni 4.2).

Pazjenti li jirrikjedu attenzjoni speċjali sabiex inaqqsu r-riskju ta' reazzjonijiet avversi perikolużi jinkludu dawn li ġejjin:

- L-anzjani u l-pazjenti f'kundizzjoni ġenerali fqira għandhom jingħataw dożi mnaqqsa b'mod proporzjonat skont l-istat fiżiku tagħhom.
- Pazjenti b'imblokk tal-qalb parzjali jew totali – għall-fatt li l-anestetici lokali jistgħu jnaqqsu l-konduzzjoni mijokardijaka.
- Pazjenti b'mard avanzat tal-fwied jew disfunzjoni severa tal-kliewi.

L-effetti tossici tal-anestetici lokali huma addittivi u l-ghoti tagħhom għandu jintuża b'kawtela, inkluż monitoraġġ għal effetti newroloġici u kardjovaskulari relatati mal-LAST.

Sistema kardjovaskulari

Prova klinika u *data* epidemjoloġika jissuggerixxu li l-użu ta' xi NSAIDs (partikolarment f'dożi għoljin u għal trattament fit-tul) jista' jkun assoċjat ma' riskju ftit ogħla ta' avvenimenti trombotici arterjali (pereżempju infart mijokardijaku jew puplesija). M'hemmx biżżejjed *data* biex jiġi eskluż dan ir-riskju għal Zynrelef. L-użu ta' Zynrelef f'pazjenti b'infart mijokardijaku riċenti għandu jiġi evitat

sakemm il-benefiċċji ma jkunux mistennija jegħlbu r-riskju ta' avvenimenti trombotiċi kardjovaskulari rikorrenti.

Pazjenti bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, mard iskemiku tal-qalb stabbilit, mard arterjali periferali, u/jew mard ċerebrovaskulari għandhom jiġu kkurati biss b'Zynrelef wara konsiderazzjoni bir-reqqa.

Sistema gastrointestinale

Ġew irrappurtati hrug ta' demm, ulċerazzjoni, jew perforazzjoni gastrointestinali (GI) li jistgħu jkunu fatali, bl-NSAIDs kollha fi kwalunkwe hin waqt it-trattament, b'sintomi ta' twissija u mingħajr, jew bi storja preċedenti ta' avvenimenti GI serji. Minhabba li Zynrelef fih meloxicam, li hu NSAID, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom joqogħdu attenti għal sinjali u sintomi ta' ulċerazzjoni u hrug ta' demm GI. Jekk tkun suspettata reazzjoni avversa GI serja, l-evalwazzjoni u t-trattament għandhom jinbdew minnufih.

Ir-riskju ta' hrug ta' demm, ulċerazzjoni, jew perforazzjoni GI huwa oghla b'dożi dejjem jizdiedu ta' NSAID f'pazjenti bi storja ta' ulċera u fl-anzjani. Terapija kombinata ma' prodotti mediċinali protettivi (e.ż. misoprostol jew inibituri tal-pompa tal-protons) għandha tiġi kkunsidrata għal dawn il-pazjenti u għal pazjenti li jeħtieġu fl-istess hin doża baxxa ta' acetylsalicylic acid jew sustanzi attivi oħra li x'aktarx iżidu r-riskju GI (ara hawn taht u sezzjoni 4.5).

Pazjenti bi storja ta' tossiċità GI, partikolarment meta jkunu anzjani, għandhom jiġu avżati biex jirrappurtaw kwalunkwe sintomu addominali mhux tas-soltu (speċjalment hrug ta' demm GI).

Hi rakkomandata l-kawtela f'pazjenti li qed jirċievu fl-istess hin prodotti mediċinali li jistgħu jżidu r-riskju ta' ulċerazzjoni jew hrug ta' demm, bħal heparin, antikoagulanti bħal warfarin, jew NSAIDs oħrajn, inkluż acetylsalicylic acid mogħti f'dożi anti-inflammatորji (≥ 1 g, bħala doża li tittiehed darba, jew ≥ 3 g, bħala ammont totali kuljum) (ara sezzjoni 4.5).

Reazzjonijiet serji tal-ġilda

Reazzjonijiet tal-ġilda ta' periklu għall-ħajja (Sindrome ta' Stevens-Johnson [SJS] u nekrolisi epidermali tossika [TEN, *toxic epidermal necrolysis*]) ġew irrappurtati bl-użu ta' meloxicam. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir dwar is-sinjali u s-sintomi u jiġu mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet tal-ġilda. L-ogħla riskju għall-okkorrenza ta' SJS jew TEN huwa fi żmien l-ewwel gimghat tat-trattament. Jekk il-pazjent żviluppa SJS jew TEN bl-użu ta' meloxicam, Zynrelef m'għandux jingħata lil dan il-pazjent fi kwalunkwe hin.

Monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied u tal-kliwi

Ġew irrappurtati żidiet okkażjonali fil-livelli ta' transaminases fis-serum, żidiet fil-bilirubina fis-serum jew parametri oħra tal-funzjoni tal-fwied, kif ukoll żidiet fil-kreatinina fis-serum u urea nitrogen fid-demm, kif ukoll disturbi oħra tal-laboratorju, b'meloxicam. Il-maġġoranza ta' dawn l-istanzi kienu jinvolvu anomalitajiet żgħar u tranzitorji. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' aggravar fil-funzjoni tal-fwied jew tal-kliwi.

Tossiċità tal-kliwi u indeboliment tal-kliwi

Giet osservata tossiċità tal-kliwi f'pazjenti li fihom il-prostaglandini tal-kliwi għandhom rwol ta' kumpens fiż-żamma ta' perfużjoni tal-kliwi. F'dawn il-pazjenti, l-ghoti ta' NSAID jista' jikkawża tnaqqis li jiddependi mid-doża fil-formazzjoni ta' prostaglandin u, b'mod sekondarju, fil-fluss tad-demm fil-kliwi, li jista' jikkawża dikumpensazzjoni tal-kliwi mhux mistennija. Pazjenti bl-akbar riskju ta' din ir-reazzjoni huma dawk b'funzjoni tal-kliwi indebolita, sindrome nefrotiku, nefropatija tal-lupus, deidratazzjoni, ipovolemija, insuffiċjenza tal-qalb, disfunzjoni severa tal-fwied, dawk li jieħdu diuretici, inibituri tal-enzimi li jikkonvertu l-angiotensin (*angiotensin converting enzyme*, ACE) jew antagonisti ta' angiotensin-II, u l-anzjani.

Il-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi mmonitorjata f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied, insuffiċjenza tal-qalb, deidratazzjoni jew ipovolemija wara l-ġħoti ta' Zynrelef.

L-effetti ta' meloxicam fuq il-kliewi jistgħu jgħaġġlu l-progressjoni tad-disfunzjoni tal-kliewi f'pazjenti b'mard tal-kliewi li kien jeżisti minn qabel.

M'hemm l-ebda tagħrif disponibbli minn studji kliniċi kkontrollati rigward l-użu ta' meloxicam f'pazjenti b'mard avanzat tal-kliewi. Minhabba li xi metaboliti ta' meloxicam jitnehhew mill-kilwa, l-użu ta' Zynrelef mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi bid-dijalizi sakemm il-benefiċċji ma jkunux mistennija jegħlbu r-riskju ta' aggravament fil-funzjoni tal-kliewi. Zynrelef hu kontraindikat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi mingħajr dijaliżi (ara sezzjoni 4.3).

Indeboliment tal-fwied

Peress li bupivacaine huwa metabolizzat mill-fwied, dożi għoljin għandhom jintużaw b'kawtela f'pazjenti b'mard tal-fwied. Pazjenti b'mard tal-fwied sever, minhabba li normalment mhumieks kapaci jimmetabolizzaw anestetici lokali, huma f'riskju akbar li jiżviluppaw konċentrazzjonijiet tossici fil-plażma. L-użu ta' Zynrelef hu kontraindikat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).

Iperkalimija

Ġew irrappurtati żidiet fil-konċentrazzjoni tal-potassium fis-serum, inkluża iperkalimija, għal meloxicam f'pazjenti bid-dijabete jew li jirċievu trattament il-istess hin li hu magħruf li jżid il-konċentrazzjonijiet tal-potassium. Zynrelef għandu jintuża biss f'pazjenti b'iperkalimija jekk il-benefiċċji jegħlbu r-riskji.

Kondrolizi

Kien hemm rapporti wara t-tqeghid fis-suq ta' kondrolizi f'pazjenti li ngħataw infużjoni intra-artikulari kontinwa ta' anestetici lokali wara l-operazzjoni. Il-maġġoranza tal-każijiet ta' kondrolizi li ġew irrappurtati kienu jinvolvu l-ġog tal-ispalla. Minhabba diversi fatturi kontribwenti u inkonsistenza fil-letteratura xjentifika rigward mekkaniżmu ta' azzjoni, il-kawżalità ma gietx stabbilita. L-infużjoni intra-artikulari kontinwa ta' Zynrelef għandha tiġi evitata.

Indeboliment tal-fejqan ta' feriti

Ġie osservat fejqan ta' feriti indebolit fil-pazjenti wara li kellhom proċedura kirurgika biex titneħħa l-bunion (ara sezzjoni 4.8). Għal spazji kirurgiċi żgħar u dojoq, għandu jiġi evitat l-ġħoti ta' volum eċċessiv (ara sezzjoni 4.2).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Bupivacaine

Bupivacaine għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jirċievu anestetici lokali oħra jew sustanzi attivi relatati strutturalment ma' anestetici lokali tat-tip amide, eż. ċerti anti-arritmici, bħal lidocaine u mexiletine, minhabba li l-effetti tossici sistemici huma addittivi (ara sezzjoni 4.4).

Meloxicam

Inibituri ta' ACE, Antagonisti ta' Angiotensin-II

L-NSAIDs jistgħu jnaqqsu l-effett kontra l-pessjoni għolja ta' inibituri ta' ACE, antagonisti ta' angiotensin-II, jew imblokkaturi beta (inkluż propranolol).

F'pazjenti anzjani, li jkollhom nuqqas fil-volum tal-likwidi tal-gisem (inklużi dawk li jinsabu fuq terapija diuretika), jew li għandhom indeboliment tal-kliewi, l-għoti flimkien ta' NSAID ma' inibituri ACE jew antagonisti ta' angiotensin-II jista' jirriżulta f'deterjorazzjoni tal-funzjoni tal-kliewi, inkluż il-possibbiltà ta' insuffiċjenza akuta tal-kliewi, li normalment tkun reversibbli.

Il-pazjenti fuq inibituri ta' ACE, antagonisti ta' angiotensin-II, jew imblokkaturi beta għandhom jiġu mmonitorjati wara trattament b'Zynrelef biex ikun assigurat li tinkiseb il-pressjoni tad-demmi mixtieqa. Pazjenti li huma anzjani, li jkollhom nuqqas fil-volum tal-likwidi tal-gisem, jew li għandhom funzjoni tal-kliewi indebolita, għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' aggravar fil-funzjoni tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).

Dijuretiċi

Il-pazjenti fuq diuretici għandhom jiġu mmonitorjati wara trattament b'Zynrelef għal sinjali ta' aggravar fil-funzjoni tal-kliewi, minbarra li tiġi assigurata l-effikaċja diuretika, inklużi effetti kontra l-pressjoni għolja.

Lithium

NSAIDs ġew irrappurtati li jgħollu l-livelli tal-lithium fid-demmi (permezz ta' tnaqqis fit-tneħħija tal-lithium mill-kliewi), li jistgħu jilhqnu valuri tossiċi. L-użu fl-istess hin ta' lithium u NSAIDs mhuwiex rakkomandat. Jekk l-użu ta' Zynrelef mal-lithium jidher li hu neċessarju, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' tossiċità tal-lithium wara trattament b'Zynrelef.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemm l-ebda *data* disponibbli fil-bnedmin dwar l-użu ta' Zynrelef f'nisa tqal.

Bupivacaine

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' bupivacaine f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew tnaqqis fis-sopravivenza tal-frieħ u effetti embrijotossiċi (ara sezzjoni 5.3).

Meloxicam

L-inibizzjoni tas-sintesi ta' prostaglandin tista' taffettwa hażin it-tqala u/jew l-iżvilupp embriju-fetali. *Data* minn studji epidemjoloġiċi tissuggerixxi riskju akbar ta' korrimment u ta' malformazzjoni tal-qalb u gastroxiżi wara l-użu ta' inibitur ta' sintesi ta' prostaglandin kmieni fit-tqala. Ir-riskju assolut għal malformazzjoni kardjovaskulari żdied minn inqas minn 1%, għal sa madwar 1.5%. Ir-riskju huwa maħsub li jiżdied mad-doża u t-tul tat-terapija. Fl-annimali, l-għoti ta' inibitur ta' sintesi ta' prostaglandin wera li jirriżulta f'żieda fit-telf ta' qabel u ta' wara l-impjantazzjoni u letalità fl-embriju u l-fetu. Barra minn hekk, żieda fl-inċidenzi ta' malformazzjonijiet varji, inklużi kardjovaskulari, ġew irrappurtati f'annimali li ngħataw inibitur ta' sintesi ta' prostaglandin matul il-perjodu organoġenetiku.

Mill-20 ġimgħa ta' tqala 'l quddiem, il-meloxicam f'Zynrelef jista' jikkawża oligoidroamnjozi li tirriżulta minn disfunzjoni fil-kliewi tal-fetu. Dan jista' jsehh ftit wara t-trattament u normalment ikun reversibbli. Barra minn hekk, kien hemm rapporti ta' kostrizzjoni tad-ductus arteriosus wara t-trattament b'meloxicam fit-tieni trimestru, li ħafna minnhom ġew solvuti wara l-waqfien tat-trattament. Għalhekk, matul l-ewwel u t-tieni trimestru tat-tqala, Zynrelef m'għandux jingħata hlief jekk ikun hemm bżonn ċar. Jekk Zynrelef jintuża minn mara li qed tipprowa toħroġ tqala, jew matul l-ewwel u t-tieni trimestru tat-tqala, id-doża għandha tinżamm kemm jista' jkun baxxa. Monitoraġġ qabel it-twelid għal oligoidroamnjozi u kostrizzjoni tad-ductus arteriosus għandu jiġi kkunsidrat għal boşa granet wara l-esponiment għal Zynrelef mill-20 ġimgħa ta' tqala 'l quddiem.

Matul it-tielet trimestru tat-tqala, l-inibituri kollha tas-sintesi ta' prostaglandin jistgħu jesponu l-fetu għal dawn li ġejjin:

- Tossiċità kardjopulmonari (b'kostrizzjoni/għeluq prematur tad-ductus arteriosus u pressjoni għolja pulmonari).
- Disfunzjoni tal-kliewi (ara hawn fuq).

Fi tmiem it-tqala, l-omm u t-tarbija tat-twelid għal:

- Possibbiltà ta' titwil fil-hin tal-hrug tad-demmi, effett ta' anti-aggregazzjoni, li jista' jsehh anke f'doži baxxi hafna.
- Inibizzjoni ta' kontrazzjonijiet tal-utru li tirriżulta fi hlaq li jdum ma' jsehh jew imtawwal.

Għaldaqstant, minhabba l-komponent meloxicam, Zynrelef huwa kontraindikata matul it-tielet trimestru tat-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Treddigh

Bupivacaine u meloxicam jgħorġu fil-halib tas-sider tal-bniedem f'ammonti żgħira. Abbażi ta' studju kliniku, id-doża medja totali stmata ta' bupivacaine u meloxicam għat-trabi mill-halib tas-sider tkun bejn wiehded u iehor 0.3% u 1.0% tad-doża materna aġġustata skont il-piż, rispettivament.

Madankollu, minhabba li l-effetti tal-esponiment ta' Zynrelef fuq trabi tat-twelid/trabi li jiġu mreddegħa mhumex magħrufa, għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara għandhiex tibda jew twaqqafx it-treddigh wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju ta' Zynrelef għall-mara.

Fertilità

Ma sarux studji biex jevalwaw l-effett ta' Zynrelef fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa.

L-użu ta' meloxicam jista' jindeboli l-fertilità fin-nisa li qed jippruvaw jgħorġu tqal. F'nisa li jkollhom diffikultajiet biex jgħorġu tqal jew li qed isirulhom investigazzjonijiet dwar l-infertilità, Zynrelef għandu jintuża biss jekk il-benefiċċji jgħibbu r-riskji.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Bupivacaine għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Zynrelef jista' jkollhom effett hafif hafna fuq il-funzjoni mentali u l-koordinazzjoni anke fl-assenza ta' tossiċità apparenti fis-sistema nervuża ċentrali (*central nervous system*, CNS), u jistgħu jfixxlu temporanjament il-lokomozzjoni u l-vigilanza.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar reazzjoni avversa komuni osservata kienet l-isturdament (15.1%).

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin huma bbażati fuq l-esperjenza minn provi kliniċi u huma pprezentati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza fit-Tabella 1 hawn taht. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżlin skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jtniżżlu l-ewwel. Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi giet espressa skont il-kategoriji li ġejjin: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$).

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi rrapportati għal Zynrelef

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni Hafna	Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Sturdament	Indeboliment fis-sens tat-togħma
Disturbi tal-qalb		Bradikardija

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni Hafna	Komuni
Disturbi vaskulari		Pressjoni baxxa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Riha anormali tal-ġilda
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		Ċellulite Indeboliment fil-fejqa* Reazzjoni fis-sit lokali Nefha fis-sit lokali Edema fis-sit lokali Nefha periferali

* Ġie osservat indeboliment fil-fejqa ta' feriti, inkluż ftuh ta' feriti, fil-pazjenti wara proċedura kirurgika biex titneħħa l-bunion (modell ta' kirurgija bi spazju żgħir u dejjaq disponibbli biex jiddaħħal il-prodott).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżża f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Bupivacaine

Injezzjonijiet intravaskulari aċċidentali ta' bupivacaine jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet tossiċi sistemici immedjati (fi ftit sekondi sa ftit minuti). Fil-każ ta' doża eċċessiva, it-tossiċità sistemika tidher aktar tard (15-60 minuta wara l-injezzjoni) minhabba żieda aktar bil-mod fil-konċentrazzjoni tal-anestetiku lokali fid-demm.

Tossiċità sistemika akuta

Reazzjonijiet tossiċi sistemici primarjament jinvolvu s-CNS u s-sistema kardjovaskulari.

Tossiċità tas-sistema nervuża ċentrali

It-tossiċità tas-CNS hija reazzjoni gradata bis-sintomi u s-sinjali ta' severità li teskala. L-ewwel sintomi ġeneralment huma parestezija ċirkumorali, tmewwit tal-ilsien, sturdament hafif, żieda fis-sensittività għall-hsejjes (*hyperacusis*), żanzin fil-widnejn (*tinnitus*), u disturbi fil-vista. Disartrija, kontrazzjonijiet tal-muskoli, jew roġha huma aktar serji u jippreċedu l-bidu ta' konvulżjonijiet ġeneralizzati. Dawn is-sinjali m'għandhomx jithawdu ma' mġiba newrotika. Jistgħu jiġu segwiti minn hass hażin u konvulżjonijiet grand mal, li jistgħu jdumu minn ftit sekondi sa diversi minuti. Nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti (*hypoxia*) u livelli għoljin ta' carbon dioxide fid-demm (*hypercarbia*) isehħu malajr wara l-konvulżjonijiet minhabba ż-żieda fl-attività muskulari, flimkien mal-interferenza fir-respirazzjoni u l-possibbiltà ta' telf ta' passaġġi tal-arja li jiffunzjonaw. F'każijiet severi, tista' sseħħ l-apnea. L-aċidożi, l-iperkalimija, u n-nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti jżidu u jestendu l-effetti tossiċi tal-anestetici lokali.

L-irkupru huwa dovut għad-distribuzzjoni mill-ġdid tal-prodott mediċinali ta' anestetiku lokali mis-sistema nervuża ċentrali u l-metaboliżmu u t-tneħħija sussegwenti. L-irkupru jista' jkun rapidu sakemm ma jkunux injettati ammonti kbar ta' bupivacaine.

Tossiċità tas-sistema kardjovaskulari

Tossiċità tas-sistema kardjovaskulari tista' tiġi osservata f'każijiet severi u ġeneralment tkun preċeduta minn sinjali ta' tossiċità fis-sistema nervuża ċentrali. F'pazjenti li jkunu taht sedazzjoni qawwija jew li jirċievu anestetiku ġenerali, sintomi prodromali tas-CNS jistgħu jkunu assenti. Pressjoni baxxa, bradikardija, aritmija, u anke waqfien tal-qalb jistgħu jseħħu bħala riżultat ta' konċentrazzjonijiet sistemici għoljin ta' anestetici lokali, iżda f'każijiet rari l-waqfien tal-qalb isehħ mingħajr effetti prodromali tas-CNS.

Trattament ta' tossicità akuta

Jekk ikun hemm sinjali ta' tossicità sistemika akuta, l-ghoti ta' Zynrelef għandu jitwaqqaf minnufih.

Mal-ewwel sinjal ta' tossicità, għandu jinghata l-ossigenu.

L-ewwel pass fil-ġestjoni tal-konvulzjonijiet, kif ukoll taht ventilazzjoni jew apnea, jikkonsisti f'attenzjoni immedjata għall-manteniment tal-passaġġ tal-arja mingħajr ostakoli u ventilazzjoni assistita jew ikkontrollata bl-ossigenu u sistema tal-ghoti li tippermetti pressjoni immedjata pożittiva fil-passaġġi tal-arja b'maskra. Immedjatament wara li jibdwew dawn il-miżuri ta' ventilazzjoni, l-adekwatezza ta' ċirkolazzjoni għandha tiġi evalwata, waqt li wiehded iżomm f'moħħu li l-prodotti mediċinali użati għall-kura tal-konvulzjonijiet kultant inaqqsu ċ-ċirkolazzjoni meta jinghataw ġol-vini. Jekk il-konvulzjonijiet jipperistu minkejja appoġġ respiratorju adegwat, u jekk l-istat ta' ċirkolazzjoni jippermetti, żidiet żgħar ta' barbiturate li jaħdem f'hin qasir hafna (bħal thiopental jew thiamylal) jew benzodiazepine (bħal diazepam) jistgħu jinghataw ġol-vini. It-tabib għandu jkun familjari ma' dawn il-prodotti mediċinali anti-konvulsanti qabel l-użu ta' anestetici. Trattament ta' sostenn għal tnaqqis ċirkolatorju jista' jirrikjedi l-ghoti ta' fluwidi ġol-vini u, fejn xieraq, vasopressor skont is-sitwazzjoni klinika (bħal ephedrine biex tissaħħaħ il-forza tal-ġbid mijokardijaku).

Jekk ma jiġux ikkurati immedjatament, kemm il-konvulzjonijiet kif ukoll it-tnaqqis kardjovaskulari jistgħu jirriżultaw f'nuqqas ta' ossigenu fit-tessuti, aċidożi, bradikardja, aritmija, u waqfien tal-qalb. Jekk isehh waqfien tal-qalb, għandhom jinbdew miżuri standard għal risuxitazzjoni kardjopulmonari.

L-intubazzjoni endotracheali, li tuża prodotti mediċinali, u tekniki li t-tabib huwa familjari tagħhom, tista' tkun indikata wara l-ghoti inizjali ta' ossigenu permezz ta' maskra jekk ikun hemm diffikultà fil-manteniment tal-passaġġ tal-arja mingħajr ostakoli jew jekk ikun indikat appoġġ ventilatorju fit-tul (assistit jew ikkontrollat).

Meloxicam

Hemm esperjenza limitata b'doża eċċessiva ta' meloxicam.

Is-sintomi wara doża eċċessiva akuta tal-NSAID huma ġeneralment limitati għal letargija, nġhas, dardir, rimettar u wġiġh epigastriku, li ġeneralment huma riveresibbli b'kura ta' appoġġ. Jista' jsehh hrug ta' demm gastrointestinali. Jistgħu jsehhu reazzjonijiet anafilattiċi wara doża eċċessiva.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġjati bi trattament sintomatiku u ta' appoġġ wara doża eċċessiva ta' Zynrelef.

5. PROPRIETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Anestetici, Mediċini ta' anestetika lokali (amidi), Kodiċi ATC: mhux assenjat

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Zynrelef hu kombinazzjoni ta' doża fissa li terfi l-mediċina bil-mod ta' bupivacaine u meloxicam. Għal madwar 72 siegħa wara li jiġi applikat Zynrelef fis-sit kirurġiku, jerfi bupivacaine u meloxicam, li mbagħad jiġu assorbiti fit-tessuti tal-madwar. Meloxicam huwa maħsub li jikkontrolla l-infjammazzjoni tat-tessut u b'hekk jinnormalizza l-pH u jqawwi l-effett ta' bupivacaine, li jirriżulta f'żieda fl-analġeżija.

Bupivacaine huwa anestetiku lokali tat-tip amide b'effetti kemm anestetici kif ukoll analgesiċi. F'dożi għoljin jipproduċi loppju kirurgiku, filwaqt li f'dożi iżgħar jipproduċi imblokk sensorju (analgeżija) b'imblokk motorju inqas evidenti.

Meloxicam hu mediċina anti-infjammatorja mhux steroidi (NSAID) mill-familja tal-oxicam, bi proprjetajiet anti-infjammatorji, analgeziċi u antipiretiċi. Il-mekkanizmu ta' azzjoni preċiż tiegħu għadu mhux magħruf. Meloxicam jinibixxi l-bijosintesi ta' prostaglandins, magħrufin bħala medjaturi tal-infjammazzjoni.

Effetti farmakodinamiċi

Bupivacaine

Bupivacaine jikkawża imblokk reversibbli ta' propagazzjoni tal-impuls tul fibri tan-nervituri billi jimpedixxi l-moviment 'il ġewwa ta' sodium ions mill-membrana taċ-ċelluli tal-fibri tan-nervituri. Il-kanali tas-sodium tal-membrana tan-nervituri huma kkunsidrati bħala riċettur għall-molekuli tal-anestetiku lokali.

L-anestetici lokali jista' jkollhom effetti simili fuq membrani eċċitabbli oħra, eż. fil-moħħ u l-mijokardju. Jekk ammonti eċċessivi ta' sustanza attiva jilhqgħu ċ-ċirkolazzjoni sistemika, jistgħu jidhru sintomi u sinjali ta' tossiċità, li joħorġu mis-sistemi nervużi ċentrali u kardjovaskulari.

Tossiċità fis-sistema nervuża ċentrali (ara sezzjoni 4.9) ġeneralment tippreċedi l-effetti kardjovaskulari hekk kif it-tossiċità tas-sistema nervuża ċentrali sseħħ f'konċentrazzjonijiet aktar baxxi fil-plażma. Effetti diretti ta' anestetici lokali fuq il-qalb jinkludu konduzzjoni bil-mod, inotropiżmu negattiv, u eventwalment waqfien tal-qalb.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' Zynrelef ġiet evalwata f'2 provi kliniċi multicentriċi, double-blind, bi grupp parallel, ikkontrollati bi placebo u b'mod attiv.

Studju 301 (Proċedura kirurgika biex titneħħa l-bunion)

Total ta' 412-il pazjent li tkun ha ssirhom proċedura kirurgika unilaterali biex titneħħa l-bunion flimkien ma' osteotomija u twaħħil b'Mayo block tal-lidocaine ntgħażlu b'mod każwali għal wiehed mit-3 gruppi ta' trattament li ġejjin fi proporzjon ta' 3:3:2 (rispettivament): Zynrelef 60 mg/1.8 mg, bupivacaine hydrochloride 50 mg, jew placebo b'soluzzjoni tal-melħ. L-età medja tal-pazjenti kienet ta' 47 sena (medda minn 18 sa 77 sena) u l-pazjenti kienu prinċipalment nisa (86%). Zynrelef ġie applikat direttament għos-sit kirurgiku fl-aħħar tal-proċedura, wara l-irrigazzjoni u l-għid tal-arja finali, iżda qabel ma saru s-suturi. Bupivacaine hydrochloride u l-placebo b'soluzzjoni tal-melħ ingħataw b'injezzjoni u instillazzjoni, rispettivament. L-intensità tal-uġiġ għet ikklassifikata mill-pazjenti fuq skala numerika ta' kklassifikar (*numeric rating scale*, NRS) minn 0 sa 10 sa 72 siegħa wara d-doża. Wara l-operazzjoni, ma kien hemm l-ebda kors ta' medikazzjoni skedat kontra l-uġiġ; madankollu, il-pazjenti thallew jużaw prodotti mediċinali ta' salvataġġ kif meħtieġ (10 mg oxycodone mill-ħalq kull 4 sigħat, 10 mg ta' morfina IV kull sagħtejn u/jew 1,000 mg paracetamol mill-ħalq kull 6 sigħat).

Ir-riżultati għall-punt aħħar primarju u l-4 punti aħħarin sekondarji ewlenin kollha kienu pożittivi. Zynrelef naqqas b'mod sinifikanti l-AUC medja tal-puntegġi tal-intensità tal-uġiġ skont l-NRS-A b'attività sa 72 siegħa wara l-operazzjoni meta mqabbel kemm ma' placebo b'soluzzjoni tal-melħ (punt aħħari primarju) kif ukoll bupivacaine HCl (Figura 1). Zynrelef naqqas ukoll b'mod sinifikanti l-konsum tal-opjojdi u zied b'mod sinifikanti l-proporzjon ta' individwi li ma kienu jeħtieġu l-ebda medikazzjoni tal-opjojdi ta' salvataġġ wara l-operazzjoni (kienu "ħielsa mill-opjojdi") (Tabella 2).

Figura 1: Medja tal-intensità tal-uġigh tul 72 siegħa fi Studju 301 (proċedura kirurġika biex titneħħa l-bunion)

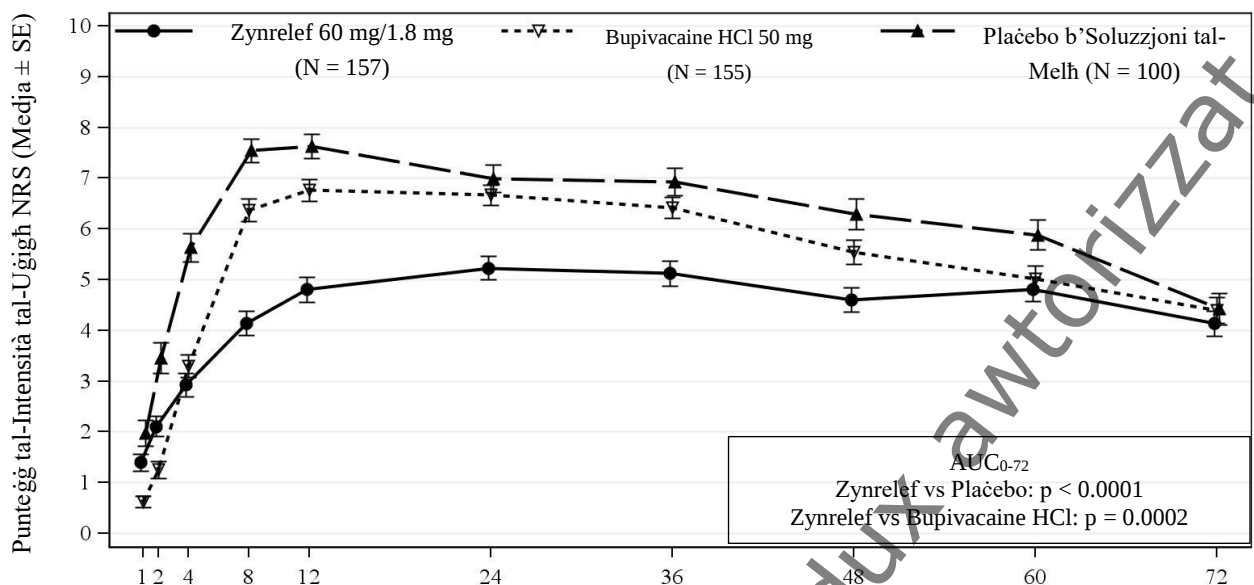


Tabella 2: L-użu ta' opjojdi tul 72 siegħa fi Studju 301 (proċedura kirurġika biex titneħħa l-bunion)

		Zynrelef 60 mg/1.8 mg (N = 157)	Bupivacaine Hydrochloride 50 mg (N = 155)	Plaċebo b'Soluzzjoni tal-Melh (N = 100)
Konsum totali ta' opjojdi^a 0-72 siegħa	Medjan	13	18	25
	valur p vs plaċebo b'soluzzjoni tal-melh	< 0.0001		
	valur p vs bupivacaine hydrochloride	0.0022		
Hielsa mill- opjojdi 0-72 siegħa	n (%)	45 (29%)	17 (11%)	2 (2%)
	valur p vs plaċebo b'soluzzjoni tal-melh	< 0.0001		
	valur p vs bupivacaine hydrochloride	0.0001		

^a F'ekwivalenti ta' milligrammi ta' morfina ġol-vini (intravenous morphine milligram equivalents, IV MME).

Studju 302 (Proċedura kirurġika ingwinali biex jissewwa l-ftuq)

Total ta' 418-il pazjent li kienet qed issirihom proċedura kirurġika ingwinali miftuħa biex jissewwa l-ftuq bil-mesh taht anestezija ġenerali ntgħażlu b'mod każwali għal wieħed mit-3 gruppi ta' trattament li ġejjin fi proporzjon ta' 2:2:1 (rispettivament): Zynrelef 300 mg/9 mg, bupivacaine hydrochloride 75 mg, jew plaċebo b'soluzzjoni tal-melh. L-età medja tal-pazjenti kienet ta' 49 sena (medda minn 18 sa 83 sena) u l-pazjenti kienu prinċipalment irġiel (94%). Zynrelef ġie applikat direttament ġos-sit kirurġiku fl-ahħar tal-proċedura, wara l-irrigazzjoni u l-ġbid tal-arja ta' kull saff faxxali iżda qabel ma saru s-suturi. Bupivacaine hydrochloride u l-plaċebo b'soluzzjoni tal-melh ingħataw b'injezzjoni u instillazzjoni, rispettivament. L-intensità tal-uġigh ġiet ikklassifikata mill-pazjenti fuq NRS minn 0 sa 10 sa 72 siegħa wara d-doża. Wara l-operazzjoni, ma kien hemm l-ebda kors ta' medikazzjoni skadat kontra l-uġigh; madankollu, il-pazjenti thallew jużaw prodotti mediċinali ta' salvataġġ kif meħtieġ (10 mg oxycodone mill-ħalq kull 4 sigħat, 10 mg ta' morfina IV kull sagħtejn u/jew 1,000 mg paracetamol mill-ħalq kull 6 sigħat).

Ir-riżultati għall-punt aħhari primarju u l-4 punti aħharin sekondarji ewlenin kollha kienu pożittivi. Zynrelief naqqas b'mod sinifikanti l-AUC medja tal-punteggi tal-intensità tal-uġiħ skont l-NRS-A b'attività sa 72 siegħa wara l-operazzjoni meta mqabbel kemm ma' placebo b'soluzzjoni tal-melħ (punt aħhari primarju) kif ukoll bupivacaine HCl (Figura 2). Zynrelief naqqas ukoll b'mod sinifikanti l-konsum tal-opjojdi u zied b'mod sinifikanti l-proporzjon ta' individwi li kienu "hielsa mill-opjojdi" (Tabella 3).

Figura 2: Medja tal-intensità tal-uġiħ (NRS) tul 72 siegħa fi Studju 302 (proċedura kirurġika biex jissewwa l-ftuq)

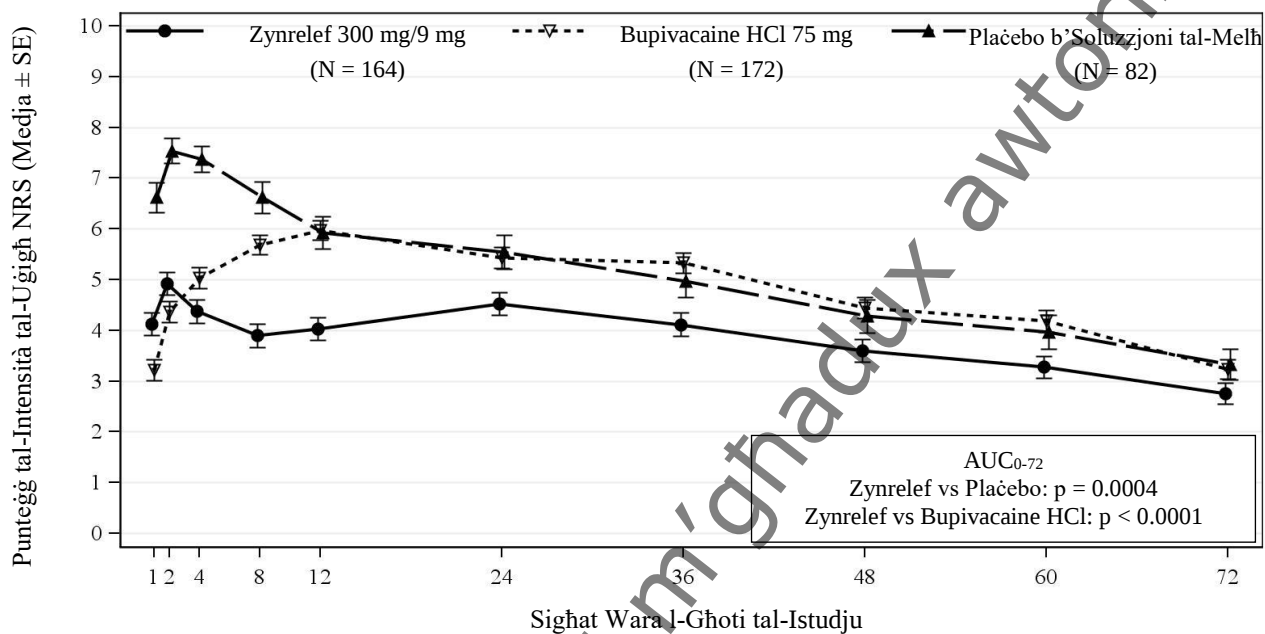


Tabella 3: L-użu ta' opjojdi tul 72 siegħa fi Studju 302 (proċedura kirurġika biex jissewwa l-ftuq)

		Zynrelief 300 mg/9 mg (N = 164)	Bupivacaine Hydrochloride 75 mg (N = 172)	Placebo b'Soluzzjoni tal-Melħ (N = 82)
Konsum totali ta' opjojdi^a 0-72 siegħa	Medjan	0	7	11
	valur p vs placebo b'soluzzjoni tal-melħ	0.0001		
	valur p vs bupivacaine hydrochloride	0.0240		
Hielsa mill- opjojdi 0-72 siegħa	n (%)	84 (51%)	69 (40%)	18 (22%)
	valur p vs placebo b'soluzzjoni tal-melħ	< 0.0001		
	valur p vs bupivacaine hydrochloride	0.0486		

^a F'ekwivalenti ta' milligrammi ta' morfina ġol-vini (IV MME).

Proċeduri kirurġiċi li ma ġewx evalwati b'Zynrelief

L-effikaċja u s-sigurtà ma ġewx stabbiliti fi proċeduri kirurġiċi maġġuri inkluż kirurġiji addominali, vaskulari u tat-toraċiċi (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Zynrelef f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament tal-uġiġh akut ta' wara operazzjoni (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

L-applikazzjoni lokali ta' Zynrelef fis-sit kirurġiku tirriżulta f'livelli sistematiċi li jistgħu jiġu identifikati ta' bupivacaine sa 72 siegħa u meloxicam sa 120 siegħa fil-plażma. Livelli sistematiċi ta' bupivacaine fil-plażma wara l-applikazzjoni ta' Zynrelef huma korrelati mal-effikaċja.

Assorbiment

Zynrelef huwa formulazzjoni li terhi bupivacaine u meloxicam bil-mod bl-użu ta' sistema ta' forniment ta' mediċina bbażata fuq il-polimer. Wara l-applikazzjoni ta' Zynrelef f'doża waħda, bupivacaine u meloxicam jiġu merhija simultanjament mill-polimeru għal madwar 3 ijiem.

Il-parametri farmakokinetiċi ta' bupivacaine u meloxicam minn Zynrelef ġew evalwati wara diversi proċeduri kirurġiċi.

Statistiċi deskrittivi tal-parametri farmakokinetiċi ta' doži rappreżentanti ta' Zynrelef f'kull studju huma pprovduti f'Tabella 4.

Tabella 4: Sommarju tal-parametri farmakokinetiċi għal bupivacaine u meloxicam wara l-ghoti ta' doži singoli ta' Zynrelef

Sustanza Attiva	Parametru	Proċedura kirurġika biex titneħħa l- bunion: Zynrelef 60 mg/1.8 mg (N = 17)	Proċedura kirurġika biex jissewwa l-ftuq: Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 16)
Bupivacaine	C_{max} (ng/mL)	53.6 (32.6)	271 (147)
	t_{max} (siegħa)	3.00 (1.55-24.08)	18.22 (3.10-30.28)
	$AUC_{(0-t)}$ (siegħa×ng/mL)	1,650 (1,130)	14,900 (8,470)
	$AUC_{(inf)}$ (siegħa×ng/mL)	1,680 (1,190)	15,300 (8,780)
Meloxicam	C_{max} (ng/mL)	25.6 (13.8)	225 (96.3)
	t_{max} (siegħa)	18.02 (8.13-60)	53.72 (24.2-96.02)
	$AUC_{(0-t)}$ (siegħa×ng/mL)	1,600 (915)	18,600 (7,860)
	$AUC_{(inf)}$ (siegħa×ng/mL)	1,660 (1,050)	15,500 (NC ^a)

AUC = erja taħt il-kurva (*area under the curve*); NC = mhux ikkalkulat.

Nota: Medja aritmetika (devjazzjoni standard) hlief t_{max} fejn hi medjana (medda). Doži ta' Zynrelef jidhru bħala doża ta' bupivacaine (mg)/doża ta' meloxicam (mg).

^a Il-faži tal-eliminazzjoni terminali ma nkisbitx f'numru suffiċjenti ta' pazjenti, l-SD ma ġietx ikkalkulata.

Distribuzzjoni

Wara li bupivacaine u meloxicam jiġu merhija minn Zynrelef u jiġu assorbiti sistemikament, id-distribuzzjoni ta' bupivacaine u meloxicam hija mistennija tkun l-istess bħal għal kwalunkwe soluzzjoni ta' bupivacaine hydrochloride jew kwalunkwe formulazzjoni orali ta' meloxicam.

Bupivacaine

Bupivacaine għandu tneħħija totali mill-plażma ta' 0.58 L/min, volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss ta' 73 L u proporzjon intermedju ta' estrazzjoni tal-fwied ta' 0.38 wara l-ghoti IV. Huwa marbut prinċipalment ma' alpha-l-acid glycoprotein bi twaħhil mal-plażma ta' 96%.

Meloxicam

Meloxicam huwa marbut hafna mal-proteini tal-plażma, essenzjalment l-albumina (99%). Meloxicam jippenetra fil-fluwidu sinovjali biex jagħti konċentrazzjonijiet ta' madwar nofs dawk fil-plażma. Il-volum ta' distribuzzjoni huwa baxx, b'medja ta' 11 L. Il-varjazzjoni bejn l-individwi hija bejn 30-40%.

Bijotrasformazzjoni

Bupivacaine

Bupivacaine huwa metabolizzat b'mod estensiv fil-fwied, prinċipalment b'idrossilazzjoni aromatika għal 4-hydroxy-bupivacaine u N-dealkalizzazzjoni għal pipecoloxylidide (PPX), it-tnejn medjati minn ċitokromu P450 (CYP) 3A4. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' PPX u 4-hydroxy-bupivacaine wara l-ghoti ta' bupivacaine huma baxxi meta mqabbla mal-prodott mediċinali prinċipali. Il-metaboliti għandhom attività farmakoloġika li hija inqas minn dik ta' bupivacaine.

Meloxicam

Meloxicam jgħaddi minn bijotrasformazzjoni epatika estensiva. Ġew identifikati erba' metaboliti differenti ta' meloxicam fl-awrina, li huma kollha inattivi farmakodinamikament. Il-metabolit ewlieni, 5'-carboxymeloxicam (60% tad-doża), huwa ffurmat bl-ossidazzjoni tal-metabolit intermedjarju 5'-hydroxymethylmeloxicam, li jitneħħa wkoll fi grad inqas (9% tad-doża). Studji *in vitro* jissuggerixxu li CYP2C9 għandu rwol importanti f'din il-mogħdija metabolika, b'kontribuzzjoni minuri mill-isoenzima CYP3A4. L-attività tal-perossidase tal-pazjent probabbilment hi responsabbli għaż-żewġ metaboliti l-oħra, li jammontaw għal 16% u 4% tad-doża mogħtija rispettivament.

Eliminazzjoni

Wara li bupivacaine u meloxicam jiġu merhija minn Zynrelef u jiġu assorbiti sistemikament, it-tneħħija tagħhom hija mistennija tkun l-istess bħal ta' formulazzjonijiet oħra ta' soluzzjoni ta' bupivacaine hydrochloride jew formulazzjonijiet orali ta' meloxicam.

Bupivacaine

Madwar 1% ta' bupivacaine jitneħħa fl-awrina bħala mediċina mhux mibdula f'24 siegħa u madwar 5% bħala PPX. Il-medja tal-half-life $t_{1/2}$ terminali apparenti għal bupivacaine minn Zynrelef hi ta' madwar 14 sa 15-il siegħa.

Meloxicam

Meloxicam jitneħħa l-aktar fil-forma ta' metaboliti u jseħh fi grad indaqs fl-awrina u l-ippurgar. Inqas minn 5% tad-doża ta' kuljum jitneħħa fl-ippurgar b'mod mhux mibdul, filwaqt li traċċi tal-kompost prinċipali jitneħħew fl-awrina biss. Il-medja tal-half-life $t_{1/2}$ terminali apparenti għal meloxicam minn Zynrelef hi ta' madwar 22 sa 25 siegħa. It-tneħħija totali mill-plażma tammonta għal medja ta' 8 mL/min.

Popolazzjonijiet speċjali

Wara li bupivacaine u meloxicam jiġu merhija minn Zynrelef u jiġu assorbiti sistemikament, l-effetti ta' indeboliment tal-fwied u tal-kliewi huma mistennija li jkunu l-istess bħal għal formulazzjonijiet oħra ta' bupivacaine u meloxicam.

Indeboliment tal-fwied/kliewi

It-tneħħija ta' bupivacaine hija kważi kollha kemm hi dovuta għall-metaboliżmu tal-fwied u hija aktar sensittiva għall-bidliet fil-funzjoni tal-enzima epatika intrinsika milli għall-perfużjoni tal-fwied.

La indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi u lanqas dak tal-fwied, m'għandu effett sostanzjali fuq il-farmakokinetika ta' meloxicam. F'insuffiċjenza severa tal-kliewi, iż-żieda fil-volum ta' distribuzzjoni tista' tirriżulta f'konċentrazzjonijiet oġġla ta' meloxicam hieles (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Anzjani

Wara dożaġ orali ta' meloxicam, it-tneħħija medja tal-plażma fi stat fiss f'individwi anzjani kienet ftit inqas minn dik irrappurtata għal pazjenti iżgħar.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku dwar Zynrelef, bupivacaine, jew meloxicam ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' tossiċità ġenerali u effetti tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Ma nstab l-ebda evidenza ta' xi effetti mutageniku ta' meloxicam, kemm *in vitro* u *in vivo*. Ma nstab l-ebda riskju karċinoġeniku għal meloxicam fil-firien u fil-ġrieden f'dożi hafna oghla minn dawk użati klinikament. Ma sarux studji fuq perjodu ta' żmien twil fuq l-annimali sabiex jevalwaw il-potenzjal mutageniku u karċinoġeniku ta' Zynrelef u bupivacaine.

Bupivacaine jgħaddi mill-plaċenta. Fi studji dwar it-tossiċità fir-riproduzzjoni, ġie osservat tnaqqis fis-sopravivenza tal-frieħ tal-firien u embrijoletalità fil-fniek f'dożi ta' bupivacaine, li kienu 1.9 jew 2.1 darbiet tad-doża massima ta' Zynrelef rakkomandata kuljum fil-bnedmin (ibbażata fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem bl-esponiment massimu ta' kuljum f'persuna ta' 60 kg). Studju ta' bupivacaine fix-xadini rhesus issuġġerixxa mġiba mibdula wara t-twelid wara esponiment għal bupivacaine fit-twelid.

Studji orali dwar ir-riproduzzjoni għal meloxicam fil-firien urew tnaqqis fl-ovulazzjonijiet u inibizzjoni ta' impjantazzjonijiet u effetti embriotossiċi (żieda ta' assorbimenti mill-ġdid) f'livelli ta' dożi maternotossiċi ta' 1 mg/kg u oghla. Studji dwar it-tossiċità fuq ir-riproduzzjoni fil-firien u l-fniek ma wrewx teratoġenicità sa dożi orali ta' 4 mg/kg fil-firien u 80 mg/kg fil-fniek. Dawn il-livelli ta' ebda effetti osservati qabżu l-esponiment massimu ta' kuljum ta' meloxicam f'Zynrelef b'fattur ta' 7.4 u 295 darba (ibbażat fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem bl-esponiment massimu ta' kuljum f'persuna ta' 60 kg). Ġew deskritti effetti fetotossiċi fl-aħħar tat-tqala, fost l-inibituri kollha tas-sintesi ta' prostaglandin.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

DETOSU/triethylene glycol/triethylene glycol polyglycolide copolymer
Triacetin
Dimethyl sulfoxide
Maleic acid

6.2 Inkompattibiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat mal-ilma, ma' soluzzjoni ta' sodium chloride, jew prodotti mediċinali oħrajn għaliex il-prodott jista' jsir viskuż hafna u diffiċli biex jingħata.

Zynrelef m'għandux jiġi f'kuntatt ma' soluzzjoni ta' povidone-iodine.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

60 mg/1.8 mg ta' bupivacaine/meloxicam: sentejn
200 mg/6 mg ta' bupivacaine/meloxicam: tliet snin
400 mg/12 mg ta' bupivacaine/meloxicam: tliet snin
Iż-żmien kemm idum tajjeb wara li jinfetaħ għall-ewwel darba: użah immedjatament.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.
Dan il-prodott mediċinali għandu jiġi ppreparat eżatt qabel l-użu biss.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

60 mg bupivacaine/1.8 mg meloxicam

Kunjett wiehed ta' hġieġ tat-Tip I ta' 10 mL, vented vial spike wiehed, siringa tal-Luer lock waħda ta' 3 mL, u applikatur tal-Luer lock wiehed.

200 mg bupivacaine/6 mg meloxicam

Kunjett wiehed ta' hġieġ tat-Tip I ta' 10 mL, vented vial spike wiehed, siringa tal-Luer lock waħda ta' 12 mL, u applikatur tal-Luer lock wiehed.

400 mg bupivacaine/12 mg meloxicam

Kunjett wiehed ta' hġieġ tat-Tip I ta' 20 mL, vented vial spike wiehed, żewġ siringi tal-Luer lock ta' 12 mL, u 2 applikaturi tal-Luer lock.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Għandha tintuża biss soluzzjoni li tkun ċara u mingħajr fraġ.

Is-soluzzjoni tintuża darba. Kwalunkwe soluzzjoni mhux użata għandha tintrema.

In-naħa ta' barra tal-kunjett ta' Zynrelef mhijiex sterili. Għandha tiġi osservata b'mod strett it-teknika aseptika matul l-immaniġġar tal-prodott mediċinali biex jinżamm hieles minn kontaminazzjoni mikrobika. Għal preparazzjoni li tintuża gos-sala tal-operazzjonijiet huwa rrakkomandat li tim ta' 2 persuni jipprepara dan il-prodott.

Zynrelef huwa soluzzjoni viskuża li għandha tiġi ppreparata u tingħata biss bil-komponenti pprovduti fil-pakkett tal-proċedura ta' Zynrelef.

Irreferi għall-istruzzjonijiet għall-użu intenzjonati għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa li huma ppreżentati fil-fuljett ta' tagħrif.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Heron Therapeutics, B.V.
Herengracht 500
1017 CB Amsterdam
In-Netherlands

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 24 ta' Settembru 2020

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDICINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fil-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zynrelef (60 mg + 1.8 mg) / 2.3 mL soluzzjoni li terhi l-medicina bil-mod għall-feriti
bupivacaine/meloxicam

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull mL tas-soluzzjoni fih 29.25 mg ta' bupivacaine u 0.88 mg ta' meloxicam.

Kull kunjett jipprovdi doża ta' 60 mg/1.8 mg ta' bupivacaine/meloxicam.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: DETOSU/triethylene glycol/triethylene glycol polyglycolide copolymer, triacetin, dimethyl sulfoxide, maleic acid.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni li terhi l-medicina bil-mod għall-feriti

1 x 10 mL kunjett, vented vial spike wiehed, siringa tal-Luer lock waħda u applikatur tal-Luer lock wiehed.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal ġol-ferita.

Għall-użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.
Ipprepara eżatt qabel l-użu.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Heron Therapeutics, B.V.
Herengracht 500
1017 CB Amsterdam
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1478/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TAL-KUNJETT****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Zynrelef (60 mg + 1.8 mg) / 2.3 mL soluzzjoni li terġi l-mediċina bil-mod għall-feriti
bupivacaine/meloxicam

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull mL tas-soluzzjoni fih 29.25 mg ta' bupivacaine u 0.88 mg ta' meloxicam.

Kull kunjett jipprovdi doża ta' 60 mg/1.8 mg ta' bupivacaine/meloxicam.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni li terġi l-mediċina bil-mod għall-feriti
1 x 10 mL kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-ferita.
Għall-użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LIL L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(JET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
Ipprepara eżatt qabel l-użu.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Heron Therapeutics, B.V.

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1478/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Zynrelef (60 mg + 1.8 mg) / 2.3 mL soluzzjoni li terġi l-mediċina bil-mod għall-feriti
bupivacaine/meloxicam
Użu għal ġol-ferita

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

60 mg/1.8 mg/doża

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 mL soluzzjoni li terhi l-medicina bil-mod għall-feriti
bupivacaine/meloxicam

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull mL tas-soluzzjoni fih 29.25 mg ta' bupivacaine u 0.88 mg ta' meloxicam.

Kull kunjett jipprovdi doża ta' 200 mg/6 mg ta' bupivacaine/meloxicam.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: DETOSU/triethylene glycol/triethylene glycol polyglycolide copolymer, triacetin, dimethyl sulfoxide, maleic acid.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni li terhi l-medicina bil-mod għall-feriti

1 x 10 mL kunjett, vented vial spike wiehed, siringa tal-Luer lock waħda u applikatur tal-Luer lock wiehed.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-ferita.
Għall-użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.
Ipprepara eżatt qabel l-użu.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Heron Therapeutics, B.V.
Herengracht 500
1017 CB Amsterdam
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1478/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TAL-KUNJETT****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 mL soluzzjoni li terhi l-medicina bil-mod għall-feriti
bupivacaine/meloxicam

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull mL tas-soluzzjoni fih 29.25 mg ta' bupivacaine u 0.88 mg ta' meloxicam.

Kull kunjett jipprovdi doża ta' 200 mg/6 mg ta' bupivacaine/meloxicam.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni li terhi l-medicina bil-mod għall-feriti
1 x 10 mL kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-ferita.
Għall-użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LIL-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(JET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.
Ipprepara eżatt qabel l-użu.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Heron Therapeutics, B.V.

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1478/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 mL soluzzjoni li terġi l-mediċina bil-mod għall-feriti
bupivacaine/meloxicam
Użu għal ġol-ferita

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

200 mg/6 mg/doża

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 mL soluzzjoni li terhi l-medicina bil-mod għall-feriti
bupivacaine/meloxicam

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull mL tas-soluzzjoni fih 29.25 mg ta' bupivacaine u 0.88 mg ta' meloxicam.

Kull kunjett jipprovdi doża ta' 400 mg/12 mg ta' bupivacaine/meloxicam.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: DETOSU/triethylene glycol/triethylene glycol polyglycolide copolymer, triacetin, dimethyl sulfoxide, maleic acid.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni li terhi l-medicina bil-mod għall-feriti

1 x 20 mL kunjett, vented vial spike wieħed, 2 siringi tal-Luer lock u 2 applikaturi tal-Luer lock.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal ġol-ferita.

Għall-użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

Ipprepara eżatt qabel l-użu.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Heron Therapeutics, B.V.

Herengracht 500

1017 CB Amsterdam

In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1478/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC

SN

NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TAL-KUNJETT****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 mL soluzzjoni li terhi l-medicina bil-mod għall-feriti
bupivacaine/meloxicam

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull mL tas-soluzzjoni fih 29.25 mg ta' bupivacaine u 0.88 mg ta' meloxicam.

Kull kunjett jipprovdi doża ta' 400 mg/12 mg ta' bupivacaine/meloxicam.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni li terhi l-medicina bil-mod għall-feriti
1 x 20 mL kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-ferita.
Għall-użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LIL PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(ET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.
Ipprepara eżatt qabel l-użu.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Heron Therapeutics, B.V.

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1478/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 mL soluzzjoni li terġi l-mediċina bil-mod għall-feriti
bupivacaine/meloxicam
Użu għal ġol-ferita

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

400 mg/12 mg/doża

6. OHRAJN

Prodott medičinali li m'għadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Zynrelef (60 mg + 1.8 mg) / 2.3 mL soluzzjoni li terhi l-medicina bil-mod għall-feriti

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 mL soluzzjoni li terhi l-medicina bil-mod għall-feriti

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 mL soluzzjoni li terhi l-medicina bil-mod għall-feriti

bupivacaine/meloxicam

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tinghata din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Zynrelef u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Zynrelef
3. Kif ser tinghata Zynrelef
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Zynrelef
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Zynrelef u għalxiex jintuza

Zynrelef fih il-medicini bupivacaine u meloxicam.

- Bupivacaine jappartjeni għal grupp ta' medicini msejha anestetici lokali.
- Meloxicam jappartjeni għal grupp ta' medicini msejha medicini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs).

Zynrelef se jiġi applikat waqt l-operazzjoni mit-tabib tiegħek.

Zynrelef jintuza fl-adulti biex inaqqs l-uġiħ minn feriti ta' daqs żgħir u medju wara l-operazzjoni.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Zynrelef

M'għandekx tinghata Zynrelef:

- jekk tinsab fl-ahhar trimestru tat-tqala tiegħek (minn 30 ġimgħa 'l hemm). Ara s-sezzjoni dwar it-tqala;
- jekk inti **allergiku** għal **bupivacaine** u/jew għal **meloxicam** jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6);
- jekk inti **allergiku** għal anestetici lokali tal-istess klassi ta' bupivacaine (bħal **lidocaine**, **mepivacaine**, **prilocaine**, **levobupivacaine**, u **ropivacaine**);
- jekk qatt **żviluppajt kwalunkwe minn dawn li ġejjin** wara li tiegħu **acetyl salicylic acid**, **sustanza li tinsab f'hafna medicini wżati biex itaffu l-uġiħ u jnaqqsu d-deni**, kif ukoll biex jipprevjenu t-tagħqid tad-dem, jew medicini **antiinfjammatorji** mhux sterojdi oħrajn:
 - tħarhir, tagħfis fis-sider, qtugħ ta' nifs (ažżma)
 - imblukkar nażali minhabba nefha fil-kisja ta' mniehrek (polipi nażali)
 - raxx tal-ġilda/horriqija (urtikarja) jew reazzjonijiet serji tal-ġilda
 - nefha għal għarrieda tal-ġilda jew mukożali, bħal nefha madwar l-għajnejn, il-wicċ, ix-xufftejn, il-halq jew il-gerżuma, bil-possibbiltà li t-tehid tan-nifs isir diffiċli (edema angjonewrotika)

- waqt **operazzjoni tal-bypass tal-qalb** (bypass bi trapjant ta' tessut haġ fl-arterja koronarja);
- jekk għandek **insuffiċjenza severa tal-qalb**;
- jekk għandek **problemi severi tal-fwied**;
- jekk għandek **insuffiċjenza severa tal-kliewi u m'intix tircievi d-dijalizi**.

Jekk m'intix ċert jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tinghata Zynrelef.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tircievi Zynrelef:

- jekk għandek problemi tal-qalb, kellek puplesija jew taħseb li tista' tkun f'riskju ta' dawn il-kundizzjonijiet minhabba li mediċini bħal meloxicam preżenti f' Zynrelef jistgħu jkunu assoċjati ma' zieda żgħira fir-riskju ta' attakk tal-qalb ("infart mijokardjali") jew puplesija.
- jekk qatt kellek ħruġ ta' demm mill-istonku jew mill-passaġġ gastrointestinali, ulċera fl-istonku, jew infjammazzjoni tal-istonku (gastrite) minhabba li mediċini bħal meloxicam preżenti f' Zynrelef jistgħu jaggravaw dawn il-kundizzjonijiet.
- jekk tiżviluppa sinjali ta' reazzjonijiet tal-ġilda, speċjalment fl-ewwel ftit ġimghat wara l-operazzjoni. It-tabib tiegħek se jimmonitorja mill-qrib ir-reazzjonijiet tal-ġilda, u Zynrelef ma jista' qatt jerga' jinghatalek.
- jekk għandek indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi jew mard tal-kliewi.
- jekk għandek indeboliment fil-funzjoni tal-fwied jew mard tal-fwied.
- jekk għandek livelli għoljin ta' potassium fid-demm tiegħek (iperkalimija).
- jekk se ssirleq proċedura kirurġika biex ttranga bunion f'saqajk għax gie osservat indeboliment fil-fejqan tal-feriti fil-pazjenti wara li saritilhom din il-proċedura kirurġika. It-tabib tiegħek għandu joqghod attent li jevita li jagħti volum wisq kbir ta' Zynrelef.

Ġiet irrappurtat kondroliżi (tkissir tal-qarquċa) f'pazjenti li ngħataw infużjoni intraartikulari kontinwa ta' anestetici lokali (wiehed mill-ingredjenti ta' din il-mediċina) wara l-operazzjoni. It-tabib tiegħek għandu jkun konxju tal-fatt li Zynrelef mhuwiex intenzjonat li jintuża għall-ġotti b'mod intraartikulari.

Jekk m'intix ċert jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel ma tinghata Zynrelef.

Tfal u adolexxenti

Zynrelef mhuwiex rakkomandat għall-użu fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

Mediċini oħra u Zynrelef

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, haġt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Dan għaliex Zynrelef jista' jaffettwa l-mod ta' kif jaħdmu xi mediċini oħra.

B'mod partikulari, **għid lit-tabib** jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu/haġt jew qed tuża xi waħda minn dawn li ġejjin:

- mediċini użati biex jikkuraw taħbit irregolari tal-qalb (aritmija), bħal lidocaine u mexiletine.

It-tabib tiegħek jehtieg li jkun jaf dwar dawn il-mediċini sabiex tkun tista' tiġi kkalkulata d-doża korretta ta' Zynrelef għalik.

Għalhekk, **għid lit-tabib tiegħek** jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin:

- mediċini għall-kura tal-mard tal-qalb u tal-kliewi (bħal inibituri tal-ACE, imblukkaturi tar-riċetturi tal-angiotensin, jew beta-blockers);
- kwalunkwe mediċina diuretika ("pilloli tal-pipi"). It-tabib tiegħek jista' jimmonitorja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek jekk qed tiehu diuretici;

- lithium - użat għall-kura ta' disturbi fil-burdati.

Jekk ikollok xi dubju dwar kwalunkwe waħda minn dawn il-medicini, staqsi lit-tabib tiegħek.

Tqala, treddigh u fertilità

Ghid lit-tabib tiegħek minnufih jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Meloxicam, waħda mill-medicini f'Zynrelef, tista' tagħmilha iktar diffiċli biex toħroġ tqila. Jekk għandek diffikultajiet biex toħroġ tqila jew qed issirlek investigazzjoni rigward il-fertilità, it-tabib jiddeċiedi jekk għandekx tinghata Zynrelef.

Zynrelef m'għandux jinghata jekk inti fl-aħħar 3 xhur ta' tqala minhabba li jista' jagħmel il-ħsara lit-tarbija fil-ġuf jew jikkawża problemi waqt it-twelid. Jista' jikkawża problemi fil-kliewi jew fil-qalb tat-tarbija fil-ġuf. Jista' jaffettwa t-tendenza tiegħek jew tat-tarbija tiegħek li joħroġ id-demm u jwassal biex il-ħlas isehh iktar tard jew idum iktar milli mistenni. Zynrelef m'għandux jinghata matul l-ewwel 6 xhur ta' tqala sakemm ma jkunx assolutament meħtieġ u rakkomandat mit-tabib tiegħek. Jekk ikollok bżonn it-trattament matul dan il-perjodu jew waqt li tkun qed tipprova toħroġ tqila, għandha tinghata l-iktar doża baxxa. Jekk jinghata wara 20 ġimgħa ta' tqala, Zynrelef jista' jikkawża problemi fil-kliewi tat-tarbija fil-ġuf li jista' jwassal għal livelli baxxi ta' fluwidu amnijotiku madwar it-tarbija (oligoidroamnjozi) jew tidjiq fil-vini tad-demm (ductus arteriosus) fil-qalb tat-tarbija. Jekk ikollok bżonn it-trattament, it-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda monitoraġġ addizzjonali. Zynrelef mhux rakkomandat li jintuża waqt it-treddigh.

Sewqan u thaddim ta' magni

Zynrelef jista' jkollu effett hafif hafna fuq il-funzjoni mentali u l-koordinazzjoni tiegħek, u jista' jaffettwa b'mod ħazin għal ftit hin iċ-ċaqliq u l-attenzjoni tiegħek. Wara li tkun inghatajt Zynrelef, m'għandekx issuq jew tuża għodda jew magni sa meta dawn l-effetti jitolqu.

3. Kif ser tinghata Zynrelef

Zynrelef se jiġi applikat waqt l-operazzjoni mit-tabib tiegħek.

It-tabib tiegħek jiddetermina d-doża korretta għalik skont it-tip ta' kirurgija li se tagħmel.

It-tabib tiegħek jista' wkoll jiddeċiedi li jnaqqas id-doża jekk int anżjan.

It-tabib tiegħek se jiżgura li jkollok l-ammont korrett ta' medicina biex jittaffa l-uġiġh f'kull hin.

Jekk tinghata Zynrelef aktar milli suppost

Effetti sekondarji serji li jiġu kkawżati meta tiehu wisq Zynrelef jeħtieġu trattament speċjali u t-tabib li qed jittratta huwa mħarreg biex jittratta dawn is-sitwazzjonijiet.

Fittex għajnuna medika mill-aktar fis possibbli jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sinjali bikrija li ngħatajt wisq Zynrelef:

- thossok sturdut jew thoss rasek hafifa;
- tnewwit tax-xufftejn u madwar il-ħalq;
- tnewwit tal-ilsien;
- problemi ta' smigh;
- problemi fil-vista tiegħek.

Effetti sekondarji iktar serji li jiġu kkawżati meta tkun inghatajt wisq Zynrelef jinkludu problemi bid-diskors tiegħek, ġbid fil-muskoli tiegħek, roġhda, tregħid, aċċessjonijiet, u telf mis-sensi. Jekk isehh xi wieħed minn dawn, **fittex għajnuna medika minnufih.**

4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekundarji importanti li għandek toqghod attent għalihom:

L-effetti sekundarji rrapportati fi studji kliniċi għal pazjenti ttrattati b'Zynrelef kienu:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- sturdament

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- taħbit bil-mod tal-qalb mhux tas-soltu;
- pressjoni tad-demm baxxa;
- riha tal-gisem mhux pjaċevoli;
- infezzjoni tal-ġilda (ċellulite);
- fejqan anormali, inkluż li terġa' tinfetaħ il-ferita, fis-sit kirurġiku ta' bunion;
- nefha, ħmura, shana jew infezzjoni fis-sit kirurġiku;
- nefha fin-naħa t'isfel tas-saqajn jew l-idejn;
- tibdil fit-togħma.

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekundarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħžen Zynrelef

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Aħžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

It-tabib tiegħek jew l-isptar normalment jaħżnu Zynrelef u huma responsabbli għall-kwalità tal-mediċina meta tkun infetħet jekk ma tintużax immedjatament. Il-mediċina għandha tiġi eżaminata viżwalment qabel l-użu. Is-soluzzjoni għandha tintuża biss jekk tkun ċara, prattikament bla frak u b'kontenitur mingħajr ħsara. It-tabib tiegħek se jarmi l-mediċina b'mod xieraq.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Zynrelef

- Is-sustanzi attivi huma bupivacaine u meloxicam. Kull mL ta' soluzzjoni fih 29.25 mg bupivacaine u 0.88 mg meloxicam.
- Is-soluzzjoni li terhi l-mediċina bil-mod ta' Zynrelef tiġi pprovduta fid-dożi li ġejjin:
 - 60 mg/1.8 mg ta' bupivacaine/meloxicam.
 - 200 mg/6 mg ta' bupivacaine/meloxicam.
 - 400 mg/12 mg ta' bupivacaine/meloxicam.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma DETOSU/triethylene glycol/triethylene glycol polyglycolide copolymer, triacetin, dimethyl sulfoxide u maleic acid.

Kif jidher Zynrelef u l-kontenut tal-pakkett

Zynrelef huwa soluzzjoni li terhi l-medicina bil-mod għall-feriti li tintuża għol-ferita (tiġi applikata fis-sit kirurġiku). Hu soluzzjoni ċara ta' lewn isfar ċar sa isfar.

Kull pakkett Zynrelef fih 1 x 10 mL jew 1 x 20 mL kunjett tal-ħġieġ li jintuża darba biss, li jinsab f'kartuna individwali u komponenti sterili ppakkjati individwalment għall-preparazzjoni u l-ghoti:

- 60 mg bupivacaine u 1.8 mg meloxicam: kunjett wiehed ta' 10 mL li jintuża darba biss, vented vial spike wiehed, siringa tal-Luer lock waħda ta' 3 mL, u applikatur tal-Luer lock wiehed.
- 200 mg bupivacaine u 6 mg meloxicam: kunjett wiehed ta' 10 mL li jintuża darba biss, vented vial spike wiehed, siringa tal-Luer lock waħda ta' 12 mL, u applikatur tal-Luer lock wiehed.
- 400 mg bupivacaine u 12 mg meloxicam: kunjett wiehed ta' 20 mL li jintuża darba biss, vented vial spike wiehed, żewġ siringi tal-Luer lock ta' 12 mL, u 2 applikaturi tal-Luer lock.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Heron Therapeutics, B.V.

Herengracht 500

1017 CB Amsterdam

In-Netherlands

Manifattur

Millmount Healthcare Limited

Block-7, City North Business Campus

Stamullen K32 YD60

Co. Meath

L-Irlanda

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

ISTRUZZJONIJIET GĦALL-UŻU TA' ZYNRELEF

1. Zynrelef hu intenzjonat għall-ghoti ta' doża waħda biss.
2. Zynrelef huwa fornut bħala pakkett tal-proċedura li jikkonsisti f'kunjett tal-ħġieġ b'doża waħda, u l-komponenti sterili li ġejjin: Siringa/i tal-Luer lock, vented vial spike, u applikatur(i) tal-Luer lock.
3. Zynrelef huwa soluzzjoni viskuża li għandha tiġi ppreparata u tingħata biss bil-komponenti pprovduti fil-pakkett tal-proċedura ta' Zynrelef.
4. Il-kontenut tal-kunjett ta' Zynrelef huwa sterili. In-naħa ta' barra tal-kunjett mhijiex sterili. Għandha tiġi osservata b'mod strett it-teknika asettika matul l-immaniġġjar tal-prodott medikinali biex jinżamm ħieles minn kontaminazzjoni mikrobika.

Preparazzjoni

It-3 pakketti ta' proċedura li ġejjin huma disponibbli għal Zynrelef:

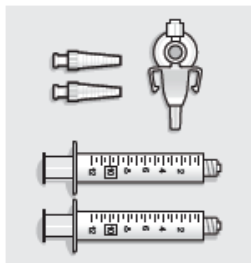
Prezentazzjoni tal-Prodott	Daqs tas-siringa	Ghadd ta' siringi	Volum li ghandu jingibed minn kull siringa ^a	Volum li jinghata
60 mg/1.8 mg ta' soluzzjoni ta' bupivacaine/meloxicam f'kunjett ta' 10 mL	3 mL	1	2.3 mL	2.0 mL
200 mg/6 mg ta' soluzzjoni ta' bupivacaine/meloxicam f'kunjett ta' 10 mL	12 mL	1	7 mL	6.7 mL
400 mg/12 mg ta' soluzzjoni ta' bupivacaine/meloxicam f'kunjett ta' 20 mL	12 mL	2	7 mL (14 mL totali)	13.5 mL

^a Il-volum li ghandu jingibed jinkludi l-volum ta' likwidu miżmum fl-applikatur tal-Luer.

Istruzzjonijiet għall-preparazzjoni u l-ghoti

Għal preparazzjoni li tintuża ġos-sala tal-operazzjonijiet huwa rrakkomandat li tim ta' 2 persuni jipprepara dan il-prodott: **wiehed sterili** (li qed jintwera bil-blu) u ieħor **mhux sterili** (li qed jintwera bil-aħdar).

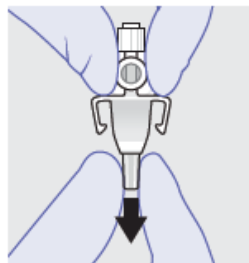
1. Ipprepara l-komponenti



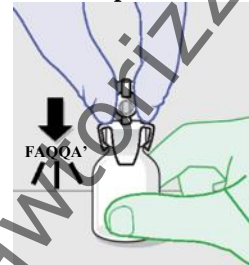
2. Ipprepara l-kunjett



3. Nehhi l-ghant protettiv



4. Qabbad il-vented vial spike



STERILI

Iftaħ il-komponenti kollha fuq zona sterili.
Nota: Ipprepara s-siringa/i kollha pprovduti fil-kit.
M'ghandek tibdel l-ebda wiehed mill-komponenti.

MHUX STERILI

- A) Nehhi l-ghatu tal-kunjett u poġġih fuq wiċċ stabbli u mhux sterili.
 - B) Naddaf is-septum b'imselha tal-alkohol.
 - C) Żomm il-kunjett f'postu biex il-persuna sterili iddahal il-vented vial spike b'mod sigur.
- Tnehhix** it-tapp u **tippruvax** tferra l-kontenut tal-kunjett.

STERILI

- A) Nehhi l-ghant protettiv blu mill-vented vial spike.
- B) Nehhi l-Luer cap.

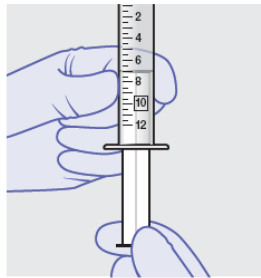
STERILI

Dahhal l-ispice ġos-septum tal-kunjett sakemm "ifaqqa" f'postu.
Żomm il-vented vial spike mill-ghonq tal-adapter biex tinżamm l-isterilità tal-vented vial spike u tal-persuna sterili.

MHUX STERILI

Żomm il-kunjett f'postu waqt li l-persuna sterili tqabbad l-ispice.
Nota: Hu rrakkomandat li dan isir fuq wiċċ lixx u sod.

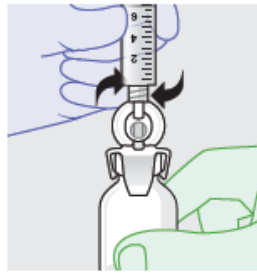
5. Ipprepara s-siringa



STERILI

Imla s-siringa bl-istess ammont ta' arja daqs l-ammont ta' prodott li qed tippjana biex tiġbed. L-arja mis-siringa se tiġi mbuttata fil-kunjett fil-Pass 7 wara li l-kunjett ikun inqaleb u l-prodott ikun mela l-kunjett sal-ghonq.

6. Ipprepara għall-ġbid



STERILI

Qabbad is-siringa mimlija bl-arja mal-vented vial spike. *Nota: Evita li timbotta jew tippompja l-virga tal-plaġer 'l fuq u 'l isfel fi kwalunkwe punt tal-proċess tal-ġbid.*

MHUX STERILI

Żomm il-kunjett f'psotu sakemm is-siringa titqabbad.

7. Iġbed il-prodott



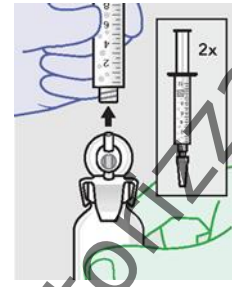
STERILI

- A) Aqleb il-kunjett billi tuża s-siringa.
- B) Halli l-prodott jimla l-kunjett sal-ghonq.
- C) Imbotta l-arja fil-kunjett u stenna sakemm toghla l-bużżeġja tal-arja.
- D) Iġbed il-prodott fis-siringa. Huwa normali li jkun hemm bżieġaq żgħar tal-arja fis-siringa. *Nota: Il-prodott huwa magħqud hafna. Jista' jehodlok fiit minuti biex jingibed.*

MHUX STERILI

Tista' tassisti l-persuna sterili għall-qlib tal-kunjett jekk ikun meħtieġ billi żżomm il-kunjett mhux sterili.

8. Qabbad l-applikatur tal-Luer lock



STERILI

- A) Erga' poġġi l-kunjett fuq wiċċ mhux sterili.
- B) Nehhi s-siringa mill-kunjett u qabbad l-applikatur tal-Luer lock.
- C) Poġġi s-siringa fuq wiċċ sterili.
- D) (jekk ikun meħtieġ) Irrepeti l-passi 5-8 bit-tieni siringa.

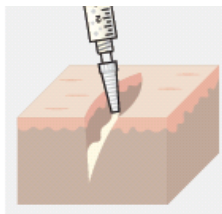
MHUX STERILI

Żomm il-kunjett f'psotu meta titqabbad it-tieni siringa, jekk meħtieġ.

Dan il-prodott mediċinali għandu jkun ippreparat biss immedjatament qabel l-użu. Dan il-prodott mediċinali ma jistax jiġi ppreparat u maħżun qabel l-użu.

Istruzzjonijiet Dwar l-Għoti – Din l-informazzjoni għandha tiġi riveduta qabel ma jintuża l-prodott mediċinali għall-ewwel darba. Zynrelef għandu jingħata biss bis-siringa u l-applikatur tal-Luer lock ipprovduti fil-pakkett tal-proċedura.

1. Zynrelef jiġi applikat mingħajr labra fil-post kirurġiku wara l-irrigazzjoni u l-ġbid tal-arja finali u qabel ma jsiru s-suturi. Applika Zynrelef wara l-irrigazzjoni u l-ġbid tal-arja finali f'kull saff qabel ma jingħalaq, jekk hemm involuti diversi saffi tat-tessut.
2. Uża l-applikatur tal-Luer lock li hemm mqabbad mas-siringa, u applika Zynrelef mat-tessuti fis-sit kirurġiku li jista' jikkawża l-uġiġħ.
3. Uża ammont suffiċjenti biex tiksi t-tessuti. Għal spazji żgħar, ara li ma jkunx hemm eċċess li jista' joħroġ mis-sit waqt l-gheluq. Imsaħ Zynrelef żejjed minn fuq il-ġilda qabel jew waqt li tkun qed tingħalaq il-ferita.



4. Applika biss Zynrelef fuq is-saffi tat-tessuti taht l-inċiżjoni tal-ġilda u mhux direttament fuq il-ġilda.
5. L-ammont ta' Zynrelef mehtieg jiddependi fuq iż-żona kirurgika tat-tessut li jrid jiġi trattat. Il-volum massimu tad-doża totali huwa madwar 14 mL. Zynrelef jinfirex faċilment u jkopri erja kbira.
6. Zynrelef ma jiddegradax is-suturi. Meta torbot l-ghoqiedi bis-suturi tal-monofilament, il-kuntatt ma' Zynrelef jista' jwassal biex 1-ghoqiedi jerhu jew jinhallu minhabba l-viskożità ta' Zynrelef. Imminimizza l-ghoti ta' Zynrelef qrib il-linja tal-inċiżjoni u msaħ l-ammont żejjed ta' Zynrelef minn fuq il-ġilda qabel ma tagħmel is-suturi. Huma rakkomandati tliet għoqod jew aktar li fit-tarf tagħhom ikollhom għoqda tat-tip multi-throw (eż. Għoqda tal-kirurgu) mas-suturi tal-monofilament. Ikkunsidra suturi mmaljati jew imxewkin, speċjalment għall-gheluq ta' saffi aktar fil-fond.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

ANNEX IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARIJAZZJONI GHAT-
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Prodott medikinali li m'għadux awtorizzat

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal bupivacaine/meloxicam, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar l-użu ta' bupivacaine/meloxicam waqt it-treddiġh, abbażi tar-riżultati tal-istudju HTX-011-220 (li juri li bupivacaine/meloxicam joħorgu fil-ħalib tas-sider għal 6-8 ijiem), u ta' informazzjoni dwar l-użu matul it-tqala, abbażi tal-parir tal-PRAC għal prodotti mediċinali li fihom NSAIDs (EMA/CMDh/642745/2022), il-PRAC jikkunsidra li l-informazzjoni tal-prodott għandha tissaħħaħ kif xieraq. Is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal bupivacaine/meloxicam is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom bupivacaine/meloxicam mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq għandhom ikunu varjati.