

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml разтвор за рани с удължено освобождаване

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml разтвор за рани с удължено освобождаване

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml разтвор за рани с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml разтвор съдържа 29,25 mg бупивакаин (bupivacaine) и 0,88 mg мелоксикам (meloxicam).

Zynrelef разтвор с удължено освобождаване се предлага в следните дози:

- 60 mg/1,8 mg бупивакаин/мелоксикам.
- 200 mg/6 mg бупивакаин/мелоксикам.
- 400 mg/12 mg бупивакаин/мелоксикам.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор за рани с удължено освобождаване

Бистра, бледожълта до жълта вискозна течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Zynrelef е показан за лечение на соматична следоперативна болка при малки до средни по размер хирургични рани при възрастни (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Zynrelef трябва да се прилага в условия с наличие на обучен персонал и оборудване за своевременно лечение на пациенти, които развиват признаци на неврологична или сърдечна токсичност.

Дозировка

Препоръчителната доза зависи от размера на мястото на хирургичната интервенция и от количеството, което е необходимо, за да се покрият засегнатите тъкани в рамките на мястото на хирургичната интервенция, което може да предизвика болка. Не трябва да се нанася прекалено голямо количество, което може да излезе от участъка при затварянето на раната, особено ако се прилага на малки ограничени хирургични пространства (вж. точка 4.4).

Обемът, който трябва да бъде изтеглен, включва и остатъчния обем в луер-лок апликатора. По-долу са дадени примери за обема, който трябва да бъде изтеглен и наличната за приложение доза:

- Бунионектомия – до 2,3 ml (60 mg/1,8 mg)
- Отворена ингвинална херниорафия – до 10,5 ml (300 mg/9 mg)

Максималната обща доза Zynrelef, която трябва да се приложи, не трябва да превишава 400 mg/12 mg (около 14 ml).

Приложение с други анестетици

При приложение на Zynrelef заедно с други локални анестетици трябва да се вземе предвид общата експозиция на локален анестетик за период от 72 часа. Общо, максималната приложена доза бупивакаин не трябва да превишава 400 mg/ден.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 -годишна възраст)

При пациентите в старческа възраст трябва да се прилагат намалени дози, пропорционални на възрастта и физикалния статус. Тъй като пациентите в старческа възраст може да са със занижена бъбречна функция, това трябва да се вземе под внимание при избора на доза.

Бъбречно увреждане

Не е необходимо адаптиране на дозата Zynrelef при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Приложението на Zynrelef при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, които не са на диализа е противопоказано (вж. точка 4.3), а приложението при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, които са на диализа не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо адаптиране на дозата Zynrelef за пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане. Пациентите трябва да бъдат под наблюдение за признаци на влошаване на чернодробната функция (вж. точки 4.4 и 5.2). Приложението на Zynrelef при пациенти с тежко чернодробно увреждане е противопоказано (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Zynrelef при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Интралезийно приложение.

Zynrelef е предназначен за приложение в мястото на хирургична интервенция.

Zynrelef е предназначен за еднократно приложение.

Zynrelef трябва да се приготвя и прилага само с помощта на стерилните компоненти, предоставени в опаковката за процедурата (вентилиращ шип за флакона, спринцовка, луер-лок апликатор). Подробни указания за употреба са предоставени в листовката за употреба от медицински специалисти.

Zynrelef трябва да се прилага в мястото на хирургичната интервенция след провеждане на последната иригация и сукция и преди зашиване на раната. Ако се обхващат множество тъканни слоеве, разтворът трябва да се приложи след провеждане на последната иригация и сукция на всеки от слоевете, преди затваряне.

Zynrelef не се инжектира, а трябва да се прилага без игла в тъканните слоеве под кожния разрез. Разтворът не трябва да се прилага върху кожата. Трябва да се приложи достатъчно количество от разтвора, така че да покрие тъканите. Избършете излишното количество Zynrelef от кожата преди или по време на затваряне на раната.

Когато се правят възли с монофиламентни хирургични конци, при контакт със Zynrelef те може да се разхлабят или развържат поради вискозитета на Zynrelef. Нанесете колкото се може по-

малко Zynrelief около линията на среза и избършете излишното количество Zynrelief от кожата преди полагането на шев. Когато се използват монофиламентни хирургични конци, се препоръчва да се направят три (3) или повече възела, завършващи с възел с няколко наметки (например хирургичен възел). Обмислете използването на плетени или „бодливи“ (неизискващи възел) хирургични конци, особено при зашиване на по-дълбоки слоеве.

За указания относно приготвяне на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти с известна свръхчувствителност към локален анестетик от групата на амидите или нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС). Мелоксикам не трябва да се прилага при пациенти, които са с изявиени признаци на астма, назални полипи, ангионевротичен едем или уртикария след приложение на ацетилсалицилова киселина или други НСПВС.
- Трети триместър на бременността (вж. точка 4.6).
- Хирургична операция за коронарен байпас (coronary artery bypass graft CABG) (вж. точка 4.4).
- Тежка сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.4).
- Тежко увредена чернодробната функция (вж. точка 4.4).
- Тежка бъбречна недостатъчност, не на диализа (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефикасността и безопасността при големи хирургични процедури, включващи абдоминална, съдова и торакална хирургия все още не са установени (вж. Точка 5.1). Препоръчително е това лекарство да не се използва при големи хирургични интервенции.

Системна токсичност от локален анестетик (СТЛА)

Тъй като съществува потенциален риск от тежки животозастрашаващи нежелани реакции при приложение на бупивакаин, всеки продукт, който съдържа бупивакаин, трябва да се прилага в условия с наличие на обучен персонал и оборудване за своевременно лечение на пациенти, които развиват признаци на неврологична или сърдечна токсичност.

Бупивакаин може да причини остри токсични ефекти върху централната нервна система и сърдечносъдовата система, ако се използва при процедури с локална анестезия, което може да доведе до високи концентрации на активното вещество в кръвта. Това важи най-вече след неволно интравазално приложение или инжектиране в богато кръвоснабдени участъци. Във връзка с високи системни концентрации на бупивакаин са съобщени камерна аритмия, камерна фибрилация, внезапен сърдечносъдов колапс и летален изход. Отговорният за процедурата лекар трябва да вземе необходимите предпазни мерки, за да се избегне системна токсичност при приложение на локален анестетик (вж. точка 4.2).

Пациентите, на които трябва да се обърне специално внимание, за да се намали риска от опасни нежелани реакции, включват:

- Пациенти в старческа възраст и пациенти в лошо общо състояние - трябва да им се прилагат намалени дози пропорционално на физикалния статус.
- Пациенти с частичен или пълен сърдечен блок - поради факта, че локалните анестетици може да потиснат проводната функция на миокарда.
- Пациенти с напреднала степен на чернодробно заболяване или с тежка бъбречна дисфункция.

Токсичните ефекти на локалните анестетици са адитивни и приложението им трябва да става при повишено внимание, включително проследяване за неврологични или сърдечносъдови ефекти, свързани със СТЛА.

Сърдечносъдова система

Данни от клинични изпитвания и епидемиологични данни дават основания да се предполага, че приложението на някои НСПВС (особено при високи дози и дълъг период на лечение) може да се свързва с леко увеличен риск от артериални тромботични събития (например инфаркт на миокарда или инсулт). Няма достатъчно данни, за да се изключи такъв риск при Zynrelef. Трябва да се избягва употреба на Zynrelef при пациенти със скорошен миокарден инфаркт, освен ако не се очаква, че ползите ще превишават риска от повтаряне на сърдечносъдовите тромботични събития.

При пациенти с неконтролирана хипертония, застойна сърдечна недостатъчност, установена исхемична болест на сърцето, периферна артериална болест и/или мозъчносъдова болест лечение със Zynrelef трябва да се прилага само след обстойна преценка.

Храносмилателна система

При всички НСПВС по всяко време на лечението са съобщавани стомашно-чревно (СЧ) кървене, улцерация или перфорация, които може да са с летален изход, със или без предупредителни симптоми или предишна анамнеза за сериозни СЧ събития. Тъй като Zynrelef съдържа мелоксикам, който е НСПВС, медицинските специалисти трябва да внимават за признаци и симптоми на СЧ улцерация и кървене. Ако има подозрение за СЧ нежелана реакция, трябва да се направи своевременна оценка и да се приложи лечение.

Рискът от СЧ кървене, улцерация или перфорация се увеличава с увеличаване на дозите НСПВС при пациенти с анамнеза за язва и при пациенти в старческа възраст. При такива пациенти и при пациенти, при които се налага съпътстващо приложение на ниски дози ацетилсалицилова киселина или други активни вещества, които има вероятност да увеличат СЧ риск, трябва да се предвиди комбинирана терапия с гастропротективни средства (напр. мизопростол или инхибитори на протонната помпа) (вж. по-долу и точка 4.5).

Пациенти с анамнеза на СЧ токсичност, особено ако са в старческа възраст, трябва да бъдат посъветвани да съобщават всякакви необичайни стомашни симптоми (най-вече СЧ кървене).

Препоръчително е да се упражнява повишено внимание при пациентите, получаващи съпътстващо лечение с лекарствени продукти, които могат да увеличат риска от улцерация или кървене като хепарин, антикоагуланти като варфарин или други НСПВС, включително ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози (≥ 1 g, като единичен прием, или ≥ 3 g, като обща дневна доза) (вж. точка 4.5).

Сериозни кожни реакции

При приложение на мелоксикам са съобщавани животозастрашаващи кожни реакции (синдром на Stevens-Johnson [SJS] и токсична епидермална некролиза [ТЕН]). Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и да бъдат внимателно проследявани за кожни реакции. Най-висок риск от поява на SJS или ТЕН има в първите седмици от лечението. Zynrelef не трябва да се прилага при пациент, който някога е развил SJS или ТЕН след приложение на мелоксикам.

Наблюдение на чернодробната и бъбречната функция

При приложение на мелоксикам от време на време са съобщавани случаи на увеличени нива на серумни трансаминази, увеличен серумен билирубин или други чернодробни функционални показатели, също увеличени нива на серумен креатинин и уреен азот в кръвта, както и други

отклонения в лабораторните показатели. Повечето от тези случаи са преходни и леки отклонения. Пациентите трябва да бъдат под наблюдение за признаци на влошаване на чернодробната и бъбречната функция.

Бъбречна токсичност и чернодробно увреждане

При пациенти, при които бъбречните простагландини са с компенсаторна роля при поддържането на бъбречната функция, е наблюдавана бъбречна токсичност. При такива пациенти приложението на НСПВС може да причини дозозависимо намаляване на синтеза на простагландини, вторично намаляване на бъбречния кръвоток, което може да доведе до изявена бъбречна декомпенсация. С най-голям риск от развитие на такава реакция са пациенти с увредена бъбречна функция, нефротичен синдром, лупусна нефропатия, обезводняване, хиповолемия, сърдечна недостатъчност, тежка чернодробна дисфункция, пациенти приемащи диуретици, инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE) или ангиотензин II антагонисти, както и пациенти в старческа възраст.

Трябва да се наблюдава бъбречната функция при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане, сърдечна недостатъчност, обезводняване или хиповолемия след приложение на Zynrelef.

Ефектите на мелоксикам върху бъбреците може да ускорят прогресията на бъбречна дисфункция при пациенти с вече съществуващо бъбречно заболяване.

Няма налична информация от контролирани клинични проучвания за приложението на мелоксикам при пациенти в напреднала степен на бъбречно заболяване. Тъй като някои от метаболитите на мелоксикам се екскретират чрез бъбреците, не се препоръчва приложение на Zynrelef при пациенти с тежко бъбречно увреждане на диализа, освен ако не се очаква, че ползите ще са повече от риска от влошаване на бъбречната функция. Zynrelef е противопоказан при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, които не са на диализа (вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане

Тъй като бупивакаин се метаболизира в черния дроб, при пациенти с чернодробно заболяване, високи дози трябва да се прилагат с повишено внимание. Поради неспособността на пациентите с тежко чернодробно заболяване да метаболизират нормално локални анестетици, такива пациенти са с по-голям риск от достигане на токсични плазмени концентрации. Приложението на Zynrelef при пациенти с тежко чернодробно увреждане е противопоказано (вж. точка 4.3).

Хиперкалиемия

При пациенти с диабет или на съпътстващо лечение, за което се знае, че увеличава концентрациите на калий, при приложение на мелоксикам са съобщавани увеличени нива на серумната концентрация на калий, включително хиперкалиемия. Zynrelef трябва да се прилага при пациенти с хиперкалиемия, само ако ползите превишават рисковете.

Хондролита

Има постмаркетингови съобщения за хондролита при пациенти, на които следоперативно е прилагана продължителна интраартикуларна инфузия с локални анестетици. Повечето от съобщените случаи на хондролита са засягали раменна става. Поради множеството участващи фактори и несъответствията в научната литература относно механизма на действие, все още не е установена причинно-следствена връзка. Продължителна интраартикуларна инфузия със Zynrelef трябва да се избягва.

Нарушено заздравяване на рани

При пациенти след бунионектомия е наблюдавано нарушено заздравяване (вж. Точка 4.8). При малко, ограничено оперативно поле, трябва да се избягва приложение на прекалено голямо количество (вж. Точка 4.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Бупивакаин

Бупивакаин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, на които са прилагани други локални анестетици или активни вещества, структурно сходни с локални анестетици от групата на амидите, например определени антиаритмични средства като лидокаин и мексилетин, тъй като системните токсични ефекти са адитивни (вж. точка 4.4).

Мелоксикам

АСЕ-инхибитори, Ангиотензин II антагонисти

НСПВС може да намалят антихипертензивния ефект на инхибиторите на АСЕ, ангиотензин II антагонистите или бета-блокери (включително пропранолол).

При пациенти в старческа възраст, пациенти с обемен дефицит (включително такива на диуретична терапия) или пациенти с бъбречно увреждане съпътстващото приложение на НСПВС и АСЕ инхибитори или ангиотензин II антагонисти може да доведе до влошаване на бъбречната функция, включително е възможно да се получи остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима.

След лечение със Zynrelef пациентите на АСЕ инхибитори, ангиотензин II антагонисти или бета-блокери трябва да бъдат под наблюдение, за да се гарантира, че кръвното налягане е в желаните граници. Пациентите в старческа възраст, пациенти с обемен дефицит или пациенти с бъбречно увреждане трябва да бъдат под наблюдение за признаци на влошаване на бъбречната функция (вж. точка 4.4).

Диуретици

След лечение със Zynrelef пациентите, приемащи диуретици, трябва да бъдат под наблюдение за признаци на влошаване на бъбречната функция, както и за да се осигури диуретична ефикасност, включително антихипертензивни ефекти.

Литий

При НСПВС е съобщавано увеличаване на нивата на литий в кръвта (чрез понижаване на бъбречната екскреция на литий), което може да достигне до токсични нива. Не е препоръчителна едновременна употреба на литий и НСПВС. Ако употребата на Zynrelef с литий е наложителна, след лечение със Zynrelef пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци на литиева токсичност.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни при хора от употребата на Zynrelef при бременни жени.

Бупивакаин

Има ограничени данни за употребата на бупивакаин при бременни жени. Проучванията при животни показват намалена преживяемост при новородените и ембриотоксични ефекти (вж. точка 5.3).

Мелоксикам

Инхибирането на простагландиновия синтез може да повлияе негативно на бременността и/или ембриофеталното развитие. Данните от епидемиологични проучвания дават основания да се

предполага увеличен риск от спонтанно прекъсване на бременността и от сърдечна малформация и гастросхизис след употреба на инхибитор на простагландиновия синтез през ранна бременност. Абсолютният риск за сърдечносъдова малформация е бил увеличен от по-малко от 1% до приблизително 1,5%. Смята се, че рискът се увеличава с увеличаване на дозата и продължителността на терапията. При животни приложението на инхибитор на простагландиновия синтез доказано е довело до увеличаване на пре- и постимплантационна загуба и ембрио-фетален леталитет. Освен това, при животни, на които е даван инхибитор на простагландиновия синтез по време на органогенезата, е съобщена повишена честота на различни малформации, включително сърдечносъдови.

От 20-ата седмица от бременността нататък, употребата на Zynrelef може да причини олигохидрамнион в резултат на нарушение на бъбречната функция на фетуса. Това може да се случи скоро след лечението и обикновено е обратимо. Освен това има съобщения за констрикция на *ductus arteriosus* след лечение с мелоксикам през втория триместър, като повечето от случаите отзвучават след прекратяване на лечението. Затова, по време на първия и втория триместър на бременността Zynrelef не трябва да се прилага, освен ако не е абсолютно необходимо. Ако Zynrelef се използва при жена, която се опитва да забременее, или през първия и втория триместър на бременността, дозата трябва да се поддържа възможно най-ниска. След експозиция на Zynrelef от 20-ата гестационна седмица нататък трябва да се обмисли антенатално проследяване за олигохидрамнион и констрикция на *ductus arteriosus*.

През третия триместър на бременността всички инхибитори на простагландиновата синтеза може да изложат фетуса на:

- кардиопулмонална токсичност (с преждевременна констрикция/затваряне на *ductus arteriosus* и белодробна хипертония).
- бъбречна дисфункция (вж. по-горе).

а майката и новороденото, в края на бременността, на:

- възможно удължаване на времето на кървене, антиагрегантен ефект, който може да се получи дори при много ниски дози.
- инхибиране на маточните контракции, което води до забавено или удължено раждане.

Следователно, поради компонента мелоксикам, Zynrelef е противопоказан по време на третия триместър на бременността (вж. точка 4.3).

Кърмене

Бупивакаин и мелоксикам се екскретират в кърмата в малки количества. На базата на клинично проучване, общата изчислена средна доза бупивакаин и мелоксикам, която кърмачето получава с кърмата, ще бъде приблизително съответно 0,3% и 1,0% от дозата на майката, коригирана спрямо теглото.

Обаче, тъй като ефектите от експозицията на Zynrelef върху кърмените новородени/кърмачета не са известни, трябва да се вземе решение дали да се започне или преустанови кърменето, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от Zynrelef за жената.

Фертилитет

Все още не са провеждани проучвания за оценка на ефектите на Zynrelef върху мъжкия и женския фертилитет.

Употребата на мелоксикам може да увреди фертилитета при жени, които се опитват да заченат. При жени, които имат трудности със зачеването или които са изследвани за безплодие, Zynrelef трябва да се прилага само ако ползите превишават рисковете.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Бупивакаин повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Zynrelef може да има и много лек ефект върху психическата функция и координацията, дори при отсъствие на изявена токсичност за централната нервна система (ЦНС) и може временно да наруши движенията и вниманието.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честата нежелана реакция е била замайване (15,1%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции се основават на опита от клинични изпитвания и са представени по системо-органен клас и честота в таблица 1 по-долу. В рамките на всяка от групите по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността. Честотата на нежеланите реакции е изразена чрез следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$).

Таблица 1: Нежелани реакции, съобщавани за Zynrelef

Системо-органен клас	Много чести	Чести
Нарушения на нервната система	Замайване	Дисгеузия
Сърдечни нарушения		Брадикардия
Съдови нарушения		Хипотония
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Патологичен мирис на кожата
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Целулит Нарушено заздравяване* Локална реакция Локално подуване Локален еритем Периферно подуване

* При пациенти след бунионектомия (вид хирургична процедура, при която има малко, ограничено поле за нанасяне на продукта) е наблюдавано нарушено заздравяване на раната, включително дехисценция на раната.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение X](#).

4.9 Предозиране

Бупивакаин

Неволното интрамускулно инжектиране на бупивакаин може да причини незабавни (в рамките на секунди до няколко минути) системни токсични реакции. В случай на предозиране, системна токсичност се появява по-късно (15-60 минути след инжектиране), поради по-бавното увеличаване на концентрацията на локален анестетик в кръвта.

Остра системна токсичност

Системните токсични реакции включват основно ЦНС и сърдечносъдовата система.

Токсичност за централната нервна система

Токсичността за ЦНС е градирана реакция със симптоми и признаци с ескалираща тежест. Първите симптоми обикновено са околоушна парестезия, изтръпване на езика, световъртеж, хиперакузис, тинитус и зрителни нарушения. Симптомите на дизартрия, мускулни спазми или тремори са по-сериозни и предшества появата на генерализирани припадъци. Тези признаци не трябва да бъдат обърквани с невротично поведение. Може да последват загуба на съзнание и гранд мал припадъци, които може да траят от няколко секунди до няколко минути. Хипоксия и хиперкарбия настъпват бързо след конвулсиите, поради увеличената мускулна активност, заедно с нарушение в дишането и възможна загуба на функционалността на дихателните пътища. При тежки случаи може да настъпи апнея. Ацидозата, хиперкалиемията и хипоксията се увеличават и се удължават токсичните ефекти на локалните анестетици.

Възстановяването се дължи на преразпределението на локалния анестетичен лекарствен продукт от централната нервна система и последващи метаболизъм и екскреция. Възстановяването може да е бързо, освен ако не са били инжектирани големи количества бупивакаин.

Токсичност за сърдечносъдовата система

Токсичност за сърдечносъдовата система може да се наблюдава при тежки случаи и обикновено е предшествана от признаци на токсичност за централната нервна система. При пациенти с дълбока седация или такива под обща анестезия, може да липсват продормални симптоми от страна на ЦНС. В резултат на високи системни концентрации на локални анестетици може да настъпят хипотония, брадикардия, аритмия и дори сърдечен арест, но в редки случаи сърдечен арест е настъпвал и без продормални ефекти от страна на ЦНС.

Лечение на остра токсичност

При поява на признаци на остра системна токсичност приложението на Zynrelef трябва незабавно да бъде спряно.

При първия признак на токсичност трябва да бъде подаден кислород.

Първата стъпка в овладяването на конвулсиите, както и на хиповентилация или апнея, се състои от незабавни мерки за поддържане на проходимост на дихателните пътища на пациента и асистирана или контролирана вентилация с подаване на кислород и система с маска за незабавно подаване с положително налягане, която може да осигури незабавно положително налягане на дихателните пътища с маска. Веднага след прилагането на дихателните мерки трябва да се оцени състоянието на кръвообращението, като не се забравя, че лекарствените продукти, използвани за лечение на конвулсиите, понякога потискат кръвообращението, когато са приложени интравенозно. Ако конвулсиите продължават въпреки адекватната дихателна поддръжка и ако статусът на кръвообращението позволява, може да се приложи венозно с малки увеличения свръхкраткодействащ барбитурат (като тиопентал или тиамилал) или бензодиазепин (като диазепам). Преди употребата на анестетици клиничният специалист трябва да е запознат с тези антиконвулсивни лекарствени продукти. Поддържащото лечение на циркулаторна депресия може да налага приложение на интравенозни течности и, ако е уместно, вазопресор, според клиничната ситуация (например ефедрин за увеличаване на силата на контракциите на миокарда).

Ако не се лекуват незабавно, както конвулсиите, така и сърдечносъдовата депресия може да доведат до хипоксия, ацидоза, брадикардия, аритмия и сърдечен арест. Ако настъпи сърдечен арест, трябва да се проведат стандартни мерки за кардиопулмонална ресусцитация.

Ендотрахеална интубация, приложение на лекарствени продукти и техники, с които клиничният специалист е запознат може да бъдат показани след първоначалното приложение на кислород чрез маска, ако има затруднения при поддържането проходимостта на дихателните пътища или ако е показана продължителна дихателна поддръжка (асистирана или контролирана).

Мелоксикам

Опитът при предозиране с мелоксикам е ограничен.

След остро предозиране с НСПВС симптомите обикновено са ограничени до летаргия, сънливост, гадене, повръщане и епигастрална болка, които обикновено са обратими с поддържащи мерки. Може да настъпи стомашно-чревно кървене. След предозиране може да настъпят анафилактични реакции.

След предозиране със Zynrelef, на пациентите трябва да се приложи симптоматично и поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Анестетици, средства за локална анестезия (амиди), АТС код: все още не е определен

Механизъм на действие

Zynrelef е комбинация с фиксирани дози бупивакаин и мелоксикам с удължено освобождаване. В продължение на приблизително 72 часа след приложение на Zynrelef в мястото на хирургичната интервенция той освобождава бупивакаин и мелоксикам, които след това се абсорбират в околните тъкани. Смята се, че мелоксикам контролира възпалението на тъканите, като по този начин нормализира рН и потенцира ефекта на бупивакаин, което води до увеличаване на аналгезията.

Бупивакаин е локален анестетик с анестетични и аналгетични ефекти от групата на амидите. Във високи дози той предизвиква оперативна анестезия, а в по-ниски дози предизвиква сензорен блок (аналгезия) с по-малко изразен моторен блок.

Мелоксикам е нестероидно противовъзпалително средство (НСПВС) от групата на оксикамите с противовъзпалителни, аналгетични и антипиретични свойства. Точният му механизъм на действие все още не е известен. Мелоксикам инхибира биосинтеза на простагландините, познати като медиатори на възпалението.

Фармакодинамични ефекти

Бупивакаин

Бупивакаин причинява обратима блокада на провеждането на импулси по хода на нервните влакна чрез възпрепятстване навлизането на натриевите йони в клетъчната мембрана на нервните влакна. Натриевите канали на невроналната мембрана се считат за рецептори за молекулите на локалните анестетици.

Локалните анестетици може да имат подобни ефекти върху други възбудими мембрани като тези в мозъка и миокарда. Ако прекомерно количество от активното вещество достигне до системната циркулация, може да се появят признаци и симптоми на токсичност за централната нервна система и сърдечносъдовата система.

Токсичността на централната нервна система (вж. точка 4.9) обикновено предшества сърдечносъдовите ефекти, тъй като токсичност за централната нервна система се развива при по-ниски плазмени концентрации. Преките ефекти на локалните анестетици върху сърцето включват забавена проводимост, отрицателен инотропен ефект и евентуален сърдечен арест.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на Zynrelef е била оценена в 2 многоцентрови, двойнослепи, с паралелни групи клинични проучвания, контролирани с активно вещество и плацебо.

Проучване 301 (Бунионектомия)

Общо 412 пациенти, които са били подложени на унилатерална бунионектомия с остеотомия и фиксация с блокова анестезия по Мауо с лидокаин, са били рандомизирани в 1 от следните 3 групи на лечение в съотношение 3:3:2 (съответно): Zynrelef 60 mg/1,8 mg, бупивакаинов хидрохлорид 50 mg или плацебо солини разтвор. Средната възраст на пациентите беше 47 години (обхват от 18 до 77 години) и пациентите бяха предимно жени (86%). Zynrelef беше приложен директно в мястото на хирургичната интервенция в края на процедурата, след последната иригация и сукция, но преди затварянето на раната. Бупивакаинов хидрохлорид и плацебо солинов разтвор бяха приложени съответно чрез инжектиране и инстилране. Интензитета на болката беше оценен от пациентите посредством цифрова скала за оценка (numeric rating scale, NRS) от 0 до 10 до 72 часа след дозата. След операцията не беше назначена обезболяваща схема; на пациентите, но беше позволено да приемат спасителни лекарствени продукти, ако е необходимо (10 mg оксикодон перорално на всеки 4 часа, 10 mg морфин i.v. на всеки 2 часа и/или 1 000 mg парацетамол перорално на всеки 6 часа).

Резултатите за първичната крайна точка и всички 4 ключови вторични крайни точки бяха положителни. Zynrelef значително намали средната AUC на скора за интензитет на болката по NRS-A с действие за 72 часа след операцията в сравнение с плацебо солинов разтвор (първична крайна точка) и бупивакаин HCl (фигура 1). Zynrelef също така значително намали употребата на опиоиди и значително увеличи частта на участниците, на които не се наложи да приемат никакво следоперативно спасително лечение с опиоиди („без опиоиди“) (таблица 2).

Фигура 1: Среден интензитет на болката за период от 72 часа в проучване 301 (бунионектомия)

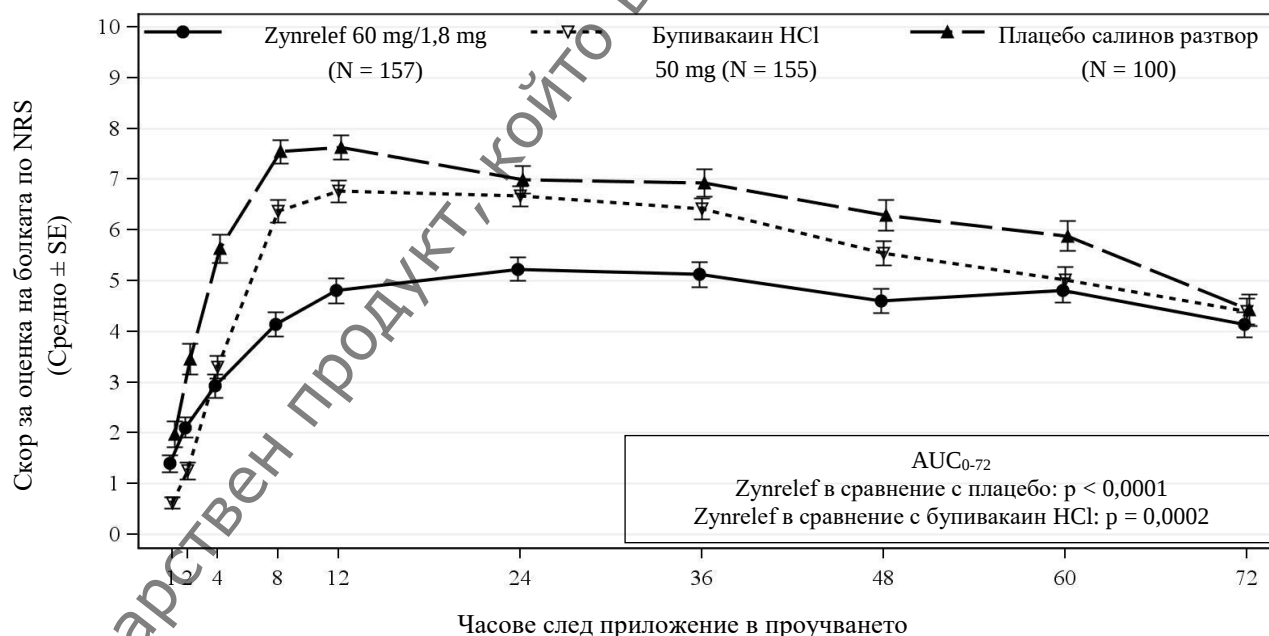


Таблица 2: Употреба на опиоиди за период от 72 часа в проучване 301 (бунионектомия)

		Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 157)	Бупивакаинов хидрохлорид 50 mg (N = 155)	Плацебо салинов разтвор (N = 100)
Обща употреба на опиоиди^a 0-72 часа	Медиана	13	18	25
	p-стойност в сравнение с плацебо салинов разтвор	< 0,0001		
	p-стойност в сравнение с бупивакаинов хидрохлорид	0,0022		
Без опиоиди за 0-72 часа	n (%)	45 (29%)	17 (11%)	2 (2%)
	p-стойност в сравнение с плацебо салинов разтвор	< 0,0001		
	p-стойност в сравнение с бупивакаинов хидрохлорид	0,0001		

^a В Еквивалент на милиграм морфин, приложен интравенозно (IV MME).

Проучване 302 (ингвинална херниорафия)

Общо 418 пациенти, на които се прави ингвинална херниорафия с хирургично платно под обща анестезия бяха рандомизирани в 1 от следните 3 групи за лечение в съотношение 2:2:1 (съответно): Zynrelef 300 mg/9 mg, бупивакаинов хидрохлорид 75 mg или плацебо салинов разтвор. Средната възраст на пациентите беше 49 години (обхват от 18 до 83 години) и пациентите бяха предимно мъже (94%). Zynrelef беше приложен директно в мястото на хирургичната интервенция в края на процедурата, след последната иригация и сукция на всеки фасциален слой, но преди затварянето на раната. Бупивакаинов хидрохлорид и плацебо салинов разтвор бяха приложени съответно чрез инжектиране и инстилация. Интензитета на болката беше оценен от пациентите посредством NRS от 0 до 10 до 72 часа след дозата. След операцията не беше назначен режим за болкоуспокоително по график; на пациентите обаче беше позволено да приемат спасителен лекарствен продукт, ако е необходимо (10 mg оксикодон перорални на всеки 4 часа, 10 mg морфин IV на всеки 2 часа и/или 1 000 mg парацетамол перорално на всеки 6 часа).

Резултатите за първичната крайна точка и всички 4 ключови вторични крайни точки бяха положителни. Zynrelef значително намали средната AUC на скората за интензитет на болката по NRS-A с действие за 72 часа след операцията в сравнение с плацебо салинов разтвор (първична крайна точка) и бупивакаин HCl (фигура 2). Zynrelef също така значително намали опиоидната консумация и значително увеличи съотношението на участниците, които бяха „без опиоиди“ (таблица 3).

Фигура 2: Среден интензитет на болката (NRS) за период от 72 часа в проучване 302 (херниорафия)

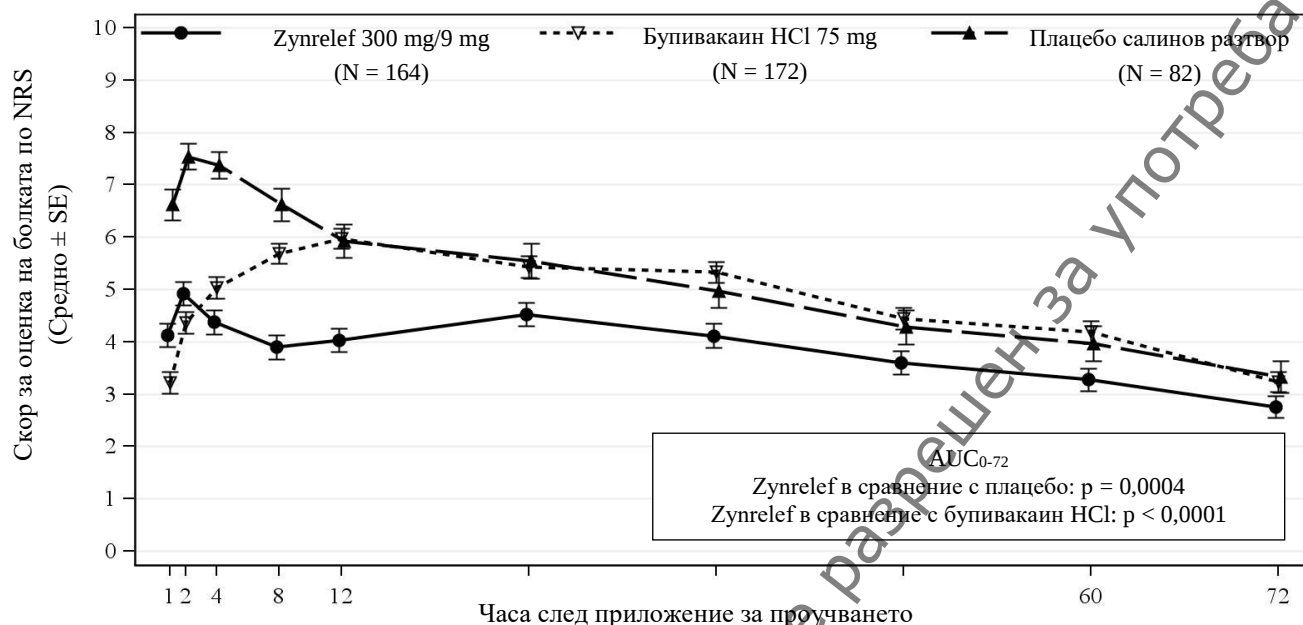


Таблица 3: Употреба на опиоиди за период от 72 часа в проучване 302 (херниорафия)

		Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 164)	Бупивакаинов хидрохлорид 75 mg (N = 172)	Плацебо салинов разтвор (N = 82)
Обща консумация на опиоиди^a 0-72 часа	Медиана	0	7	11
	р-стойност в сравнение с плацебо салинов разтвор	0,0001		
	р-стойност в сравнение с бупивакаинов хидрохлорид	0,0240		
Без опиоиди за 0-72 часа	n (%)	84 (51%)	69 (40%)	18 (22%)
	р-стойност в сравнение с плацебо салинов разтвор	< 0,0001		
	р-стойност в сравнение с бупивакаинов хидрохлорид	0,0486		

^a Еквивалент на милиграм морфин, приложен интравенозно (IV MME).

Хирургични процедури, при които Zynrelef не е оценяван

Ефикасността и безопасността при големи хирургични процедури, включващи абдоминална, съдова и торакална хирургия все още не са установени (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Zynrelef в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на остра следоперативна болка (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

При локално приложение на Zynrelef в мястото на хирургичната интервенция в плазмата се установява наличие на бупивакаин за 72 часа, а на мелоксикам за 120 часа. Системните плазмени нива на бупивакаин след приложение на Zynrelef корелират с ефикасността.

Абсорбция

Zynrelef е лекарствена форма с удължено освобождаване на бупивакаин и мелоксикам с лекарство-доставяща система на базата на полимери. След приложение на единична доза Zynrelef, бупивакаин и мелоксикам се освобождават едновременно от полимера за приблизително 3 дни.

Фармакокинетичните показатели на бупивакаин и мелоксикам от Zynrelef бяха оценени след много хирургични процедури.

Дескриптивните статистически данни по отношение на фармакокинетичните показатели на репрезентативни дози Zynrelef във всяко от проучванията бяха представени в таблица 4.

Таблица 4: Обобщение на фармакокинетичните параметри за бупивакаин и мелоксикам след приложение на еднократна доза Zynrelef

Активна съставка	Параметър	Бунионектомия: Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 17)	Херниорафия: Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 16)
Бупивакаин	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)
Мелоксикам	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 (NC ^a)

AUC = площ под кривата; NC = неизчислено.

Забележка: Средна аритметична стойност (стандартно отклонение) освен t_{max}, където е медиана (диапазон). Дозите Zynrelef са представени като доза бупивакаин (mg)/доза мелоксикам (mg).

^a Данни за фазата на терминално елиминиране не са събрани от достатъчен брой пациенти; SD (стандартното отклонение) не е изчислено.

Разпределение

След като бупивакаин и мелоксикам се освободят от Zynrelef и се абсорбират системно, разпределението на бупивакаин и мелоксикам се очаква да бъде същото като това на всеки разтвор бупивакаинов хидрохлорид или всяка перорална форма на мелоксикам.

Бупивакаин

След i.v. приложение бупивакаин е с общ плазмен клирънс 0,58 l/мин., обем на разпределение в стационарно състояние 73 l и междинно съотношение на чернодробна екскреция 0,38. Той се свързва основно с алфа-1 кисел гликопротеин, свързване в плазмата 96%.

Мелоксикам

Мелоксикам се свързва във висока степен с плазмените протеини, особено с албумин (99%). Мелоксикам пенетрира в синовиалната течност, като концентрациите му там са приблизително

половина на тези в плазмата. Обемът на разпределение е нисък - приблизително 11 l. Интериндивидуалната вариабилност е от порядъка на 30-40%.

Биотрансформация

Бупивакаин

Бупивакаин екстензивно се метаболизира в черния дроб предимно чрез ароматно хидроксилране до 4-хидрокси-бупивакаин и чрез N-деалкилиране до пипеколюксилдид (PPX), като и двете реакции се медиат от цитохром P450 (CYP) 3A4. Плазмените концентрации на PPX и 4-хидрокси-бупивакаин след приложение на бупивакаин са ниски в сравнение с тези на основното вещество. Метаболитите са с по-ниска фармакологична активност от тази на бупивакаин.

Мелоксикам

Мелоксикам претърпява значително метаболизиране в черния дроб. Четири различни метаболита на мелоксикам се откриват в урината, като и четирите са фармакодинамично неактивни. Основният метаболит, 5'-карбоксимелоксикам (60% от дозата), се образува чрез оксидиране на междинния метаболит 5'-хидроксиметилмелоксикам, който също се екскретира в по-малка степен (9% от дозата). *In vitro* проучванията дават основания да се предполага, че CYP2C9 играе важна роля в този метаболитен път с по-малко участие на CYP3A4 изоензима. Вероятно активността на пероксидазите при пациента има отношение към другите два метаболита, които съставляват съответно 16% и 4% от приложената доза.

Елиминиране

След като бупивакаин и мелоксикам се освободят от Zynrelef и се абсорбират системно, екскрецията им се очаква да бъде същата като тази на други лекарствени форми разтвор на бупивакаинов хидрохлорид или други перорални лекарствени форми на мелоксикам.

Бупивакаин

Около 1% бупивакаин се екскретира в урината като непроменено лекарство след 24 часа и приблизително 5% като PPX. Средният привиден терминален полуживот ($t_{1/2}$) на бупивакаин от Zynrelef е приблизително 14 до 15 часа.

Мелоксикам

Мелоксикам се екскретира предимно под формата на метаболити и се открива в еднакви количества в урината и фецеса. По-малко от 5% от дневната доза се екскретира непроменена във фецеса и само следи от основното съединение се екскретират в урината. Средният привиден терминален полуживот ($t_{1/2}$) на мелоксикам от Zynrelef е приблизително 22 до 25 часа. Общият плазмен клирънс е средно 8 ml/мин.

Специални популации

След като бупивакаин и мелоксикам се освободят от Zynrelef и се абсорбират системно, ефектите върху чернодробното и бъбречното увреждане се очаква да бъдат същите като тези при други лекарствени форми на бупивакаин и мелоксикам.

Чернодробно/бъбречно увреждане

Клирънсът на бупивакаин се дължи почти изцяло на чернодробния метаболизъм и е чувствителен към промените във функцията на свойствения чернодробен ензим, отколкото към чернодробната перфузия.

Чернодробното увреждане и леката или умерена степен на бъбречно увреждане не оказват значителен ефект върху фармакокинетиката на мелоксикам. При тежка бъбречна недостатъчност увеличаването на обема на разпределение може да доведе до по-високи концентрации на свободен мелоксикам (вж. точки 4.3 и 4.4).

Старческа възраст

След перорално приложение на мелоксикам средният плазмен клирънс в стационарно състояние при участници в старческа възраст е леко по-нисък от съобщения за по-млади участници.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни за Zynrelef, бупивакаин или мелоксикам не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за обща токсичност, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Досега няма данни за мутагенен ефект на мелоксикам *in vitro* или *in vivo*. При плъхове и мишки при много по-високи дози от клиничните дози няма установен канцерогенен риск, свързан с мелоксикам. Не са провеждани продължителни проучвания върху животни за оценка на мутагенния и канцерогенния потенциал на Zynrelef и бупивакаин.

Бупивакаин преминава през плацентата. В проучвания за репродуктивна токсичност е наблюдавана намалена преживяемост на потомството на плъхове и ембриолеталитет при зайци при дози бупивакаин 1,9 или 2,1 пъти над максималната препоръчвана дневна доза Zynrelef при хора (въз основа на телесна повърхност и максимална дневна експозиция при човек 60 kg). Едно проучване на бупивакаин при дългоопашати макаци дава основания да се предполага променливо постнатално поведение след експозиция на бупивакаин при раждане.

Репродуктивни проучвания при приложение на перорален мелоксикам при плъхове показват намаляване на овулациите, инхибиране на имплантациите и ембриотоксични ефекти (увеличени случаи на резорбция) при токсични за майката дози от 1 mg/kg и по-високи. Проучванията на репродуктивната токсичност при плъхове и зайци не показват тератогенност при перорални дози до 4 mg/kg при плъхове и 80 mg/kg при зайци. Тези нива без наблюдавани ефекти превишават максималната дневна експозиция на мелоксикам в Zynrelef при хора 7,4 и 295 пъти (въз основа на телесна повърхност и максимална дневна експозиция на 60 kg човек). Наблюдавани са фетотоксични ефекти в края на бременността, също както при всички инхибитори на простагландиновия синтез.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

DETOSU/триетиленгликол/триетиленгликол полигликолид съполимер
Триацетин
Диметилсулфоксид
Малеинова киселина

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с вода, разтвор на натриев хлорид или други лекарствени продукти, тъй като това ще увеличи вискозитета на продукта и ще затрудни приложението му.

Zynrelef не трябва да влиза в контакт с повидон-йод разтвор.

6.3 Срок на годност

60 mg/1,8 mg бупивакаин/мелоксикам: 2 години
200 mg/6 mg бупивакаин/мелоксикам: 3 години
400 mg/12 mg бупивакаин/мелоксикам: 3 години

Срок на годност след първото отваряне: да се използва веднага.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Този лекарствен продукт трябва да се приготвя само непосредствено преди употреба.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

60 mg бупивакаин/1,8 mg мелоксикам

Един 10 ml флакон от стъкло тип I, 1 вентилиращ шип за пробиване на флакона, една 3 ml луер-лок спринцовка и 1 луер-лок апликатор.

200 mg бупивакаин/6 mg мелоксикам

Един 10 ml флакон от стъкло тип I, 1 вентилиращ шип за пробиване на флакона, една 12 ml луер-лок спринцовка и 1 луер-лок апликатор.

400 mg бупивакаин/12 mg мелоксикам

Един 20 ml флакон от стъкло тип I, 1 вентилиращ шип за пробиване на флакона, две 12 ml луер-лок спринцовки и 2 луер-лок апликатора.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Трябва да се използва само бистър разтвор, без частици.

Разтворът е за еднократна употреба. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

Външната част на Zynrelef флакона не е стерилна. При работа с лекарствения продукт трябва да се спазва стриктна асептична техника, за да се предпази продукта от микробна контаминация. За приготвяне в операционната зала се препоръчва този продукт да се приготви от екип от 2-ма души.

Zynrelef е вискозен разтвор, който трябва да се приготвя и прилага само с помощта на компонентите, предоставени в опаковката на Zynrelef за процедурата.

Вижте инструкциите за употреба за медицинските специалисти, предоставени в листовката.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Heron Therapeutics, B.V.
Hereingracht 500
1017 CB Amsterdam
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 24 септември 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml разтвор за рани с удължено освобождаване
бупивакаин/мелоксикам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml разтвор съдържа 29,25 mg бупивакаин и 0,88 mg мелоксикам.

Всеки флакон доставя доза 60 mg/1,8 mg бупивакаин/мелоксикам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: DETOSU/триетиленгликол/триетиленгликол полигликолид съполимер,
триацетин, диметилсулфоксид, малеинова киселина.

За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Разтвор за рани с удължено освобождаване

1 x 10 ml флакон, 1 вентилиращ шип за пробиване на флакона, 1 луер-лок спринцовка и 1 луер-лок апликатор.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Интралезийно приложение.

Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Да се приготви непосредствено преди употреба.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Heron Therapeutics, B.V.

Herengracht 500

1017 CB Amsterdam

Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1478/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml разтвор за рани с удължено освобождаване
бупивакаин/мелоксикам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml разтвор съдържа 29,25 mg бупивакаин и 0,88 mg мелоксикам.

Всеки флакон доставя доза 60 mg/1,8 mg бупивакаин/мелоксикам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Разтвор за рани с удължено освобождаване
1 x 10 ml флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интралезийно приложение.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
Да се приготви непосредствено преди употреба.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Heron Therapeutics, B.V.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1478/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml разтвор за рани с удължено освобождаване
бупивакаин/мелоксикам
Интралезийно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

60 mg/1,8 mg/доза

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml разтвор за рани с удължено освобождаване
бупивакаин/мелоксикам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml разтвор съдържа 29,25 mg бупивакаин и 0,88 mg мелоксикам.

Всеки флакон доставя доза 200 mg/6 mg бупивакаин/мелоксикам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: DETOSU/триетилен гликол/триетилен гликол полигликолид кополимер,
триацетин, диметил сулфоксид, малеинова киселина.

За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Разтвор за рани с удължено освобождаване

1 x 10 ml флакон, 1 вентилиращ шип за пробиване на флакона, 1 луер-лок спринцовка и 1 луер-лок апликатор.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Интралезийно приложение.

Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Да се приготви непосредствено преди употреба.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Heron Therapeutics, B.V.

Herengracht 500

1017 CB Amsterdam

Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1478/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml разтвор за рани с удължено освобождаване
бупивакаин/мелоксикам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml разтвор съдържа 29,25 mg бупивакаин и 0,88 mg мелоксикам.

Всеки флакон доставя доза 200 mg/6 mg бупивакаин/мелоксикам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Разтвор за рани с удължено освобождаване
1 x 10 ml флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интралезийно приложение.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
Да се приготви непосредствено преди употреба.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Heron Therapeutics, B.V.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1478/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml разтвор за рани с удължено освобождаване
бупивакаин/мелоксикам
Интралезийно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

200 mg/6 mg/доза

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml разтвор за рани с удължено освобождаване
бупивакаин/мелоксикам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml разтвор съдържа 29,25 mg бупивакаин и 0,88 mg мелоксикам.

Всеки флакон доставя доза 400 mg/12 mg бупивакаин/мелоксикам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: DETOSU/триетилен гликол/триетилен гликол полигликолид кополимер,
триацетин, диметил сулфоксид, малеинова киселина.

За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Разтвор за рани с удължено освобождаване

1 x 20 ml флакон, 1 вентилиращ шип за пробиване на флакона, 2 луер-лок спринцовки и 1 луер-лок апликатор.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Интралезийно приложение.

Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Да се приготви непосредствено преди употреба.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Heron Therapeutics, B.V.

Herengracht 500

1017 CB Amsterdam

Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1478/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml разтвор за рани с удължено освобождаване
бупивакаин/мелоксикам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml разтвор съдържа 29,25 mg бупивакаин и 0,88 mg мелоксикам.

Всеки флакон доставя доза 400 mg/12 mg бупивакаин/мелоксикам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Разтвор за рани с удължено освобождаване
1 x 20 ml флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интралезийно приложение.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
Да се приготви непосредствено преди употреба.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Heron Therapeutics, B.V.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1478/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml разтвор за рани с удължено освобождаване
бупивакаин/мелоксикам
Интралезийно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

400 mg/12 mg/доза

6. ДРУГО

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml разтвор за рани с удължено освобождаване

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml разтвор за рани с удължено освобождаване

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml разтвор за рани с удължено освобождаване

бупивакаин/мелоксикам (bupivacaine/meloxicam)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Zynrelef и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Zynrelef
3. Как ще Ви бъде приложен Zynrelef
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zynrelef
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Zynrelef и за какво се използва

Zynrelef съдържа лекарствата бупивакаин и мелоксикам.

- Бупивакаин принадлежи към група лекарства, наречени локални анестетици.
- Мелоксикам принадлежи към група лекарства, наречени нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Zynrelef ще Ви бъде приложен по време на хирургична процедура от Вашия лекар.

Zynrelef се използва при възрастни за намаляване на болка при малки до средни по размер хирургични рани след хирургична процедура.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Zynrelef

Не трябва да Ви се прилага Zynrelef:

- ако сте бременна в последния триместър (след 30 седмица). Вижте точка „Бременност“;
- ако сте алергични към бупивакаин и/или мелоксикам или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако сте алергични към други локални анестетици от същия клас като бупивакаин (като лидокаин, мепивакаин, прилокаин, левобупивакаин и ропивакаин);
- ако някога сте развивали някое от следните след приемане на ацетилсалицилова киселина, вещество, съдържащо се в много лекарства, които се използват за облекчаване на болка и понижаване на температурата, както и за предотвратяване на образуването на съсиреци в кръвта, или други нестероидни противовъзпалителни средства:
 - хриптене, стягане в гърдите, задух (астма)
 - запушване на носа поради подутина в лигавицата на носа (полипи в носа)

- кожни обриви/копривна треска (уртикария) или сериозни кожни реакции
- внезапно подуване на кожа или лигавица, например подуване в областта на очите, лицето, устните, устата или гърлото, което може да затрудни дишането (ангионевротичен едем)
- по време на **операция за сърдечен байпас** (хирургична операция за байпас на коронарната артерия);
- ако имате **тежка сърдечна недостатъчност**;
- ако имате **тежки чернодробни проблеми**;
- ако имате **тежка бъбречна недостатъчност и не сте на диализа**.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе се отнасят за Вас, говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложен Zynrelef.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да получите Zynrelef:

- ако имате проблеми със сърцето, преживян мозъчен удар или смятате, че може да имате риск от такива заболявания, тъй като лекарства като мелоксикам, който се съдържа в Zynrelef, може да се свързва с леко увеличен риск от сърдечен удар („инфаркт на миокарда“) или мозъчен удар.
- ако някога сте имали кървене от стомаха или стомашно-чревния тракт, язва на стомаха или възпаление на стомаха (гастрит), защото лекарства като мелоксикам, който се съдържа в Zynrelef, може да влошат тези проблеми.
- ако развиете признаци на кожни реакции, особено в рамките на първите седмици след операция. Вашият лекар ще следи внимателно кожните реакции, и Zynrelef не трябва повече никога да Ви се прилага отново.
- ако имате нарушена бъбречна функция или бъбречно заболяване.
- ако имате нарушена чернодробна функция или чернодробно заболяване.
- ако имате високи нива на калий в кръвта (хиперкалиемия).
- ако Ви предстои хирургична операция за корекция на бунион на ходилото (изпъкнало кокалче на ходилото), защото при пациенти е било наблюдавано нарушено заздравяване на раната след такава операция. Вашият лекар ще знае, че трябва да избягва приложение на прекалено голямо количество Zynrelef.

Хондролита (разграждане на хрущялна тъкан) е била съобщавана при пациенти, които след операция са получавали продължително вътреставно вливане на локални анестетици (една от съставките на това лекарство). Вашият лекар ще знае, че Zynrelef не е предназначен да се използва за вътреставно приложение.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе се отнасят за Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да Ви бъде даден Zynrelef.

Деца и юноши

Zynrelef не се препоръчва за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Zynrelef

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това е важно, защото Zynrelef може да повлияе на начина, по който действат някои лекарства.

По-специално, **трябва да кажете на Вашия лекар** или фармацевт, ако приемате/сте приемали или използвате някое от следните:

- лекарства, използвани за лечение на неравномерен сърдечен ритъм (аритмия) като лидокаин и мексилетин.

Вашият лекар трябва да знае за такива лекарства, за да може да определи правилната за Вас доза Zynrelef.

Също **трябва да кажете на Вашия лекар**, ако приемате някое от следните лекарства:

- лекарства за лечение на сърдечни и бъбречни заболявания (като инхибитори на АСЕ (ангиотензин конвертиращия ензим), ангиотензин рецепторни блокери или бета-блокери);
- каквото и да е диуретично лекарство (таблетки за отводняване). Ако приемате диуретици, Вашият лекар може да наблюдава бъбречната Ви функция;
- литий - използван за лечение на разстройства на настроението (афективни разстройства).

Ако не сте сигурни за някои от тези лекарства, попитайте Вашия лекар.

Бременност, кърмене и фертилитет

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Мелоксикам, едно от лекарствата, съдържащи се в Zynrelef, може да направи така, че да е по-трудно да забременеете. Ако имате трудности със зачеването или се подлагате на изследвания за фертилитет, Вашият лекар ще реши дали да Ви бъде даван Zynrelef.

Zynrelef не трябва да се прилага, ако сте в последните 3 месеца от бременността, тъй като може да навреди на детето преди да се е родило или да причини проблеми при раждането. Може да причини проблеми с бъбреците и сърцето при бебето преди да се е родило. Може да повлияе на склонността към кървене при Вас и Вашето бебе и може да бъде причина раждането да започне по-късно или да бъде по-продължително от очакваното. [Zynrelef](#) не трябва да се прилага през първите 6 месеца от бременността, освен ако не е абсолютно необходимо и по препоръка на Вашия лекар. Ако се нуждаете от лечение през този период или докато се опитвате да забременеете, трябва да Ви бъде прилагана най-ниската доза. Ако се прилага след 20-ата седмица от бременността, [Zynrelef](#) може да причини проблеми с бъбреците при бебето преди да се е родило, което може да доведе до намалено количество на околоплодната течност, която заобикаля бебето (олигохидрамнион) или стесняване на кръвоносен съд ([дуктус артериозус](#)) в сърцето на бебето. Ако се нуждаете от лечение, Вашият лекар може да препоръча допълнително проследяване. Zynrelef не се препоръчва по време на кърмене.

Шофиране и работа с машини

Zynrelef може да има много лек ефект върху психическата функция и координацията и може временно да наруши движенията и вниманието Ви. Не трябва да шофирате или да работите с инструменти или машини след приложение на Zynrelef, докато ефектите не отзвучат.

3. Как ще Ви бъде приложен Zynrelef

Zynrelef ще Ви бъде приложен по време на хирургична процедура от Вашия лекар.

Вашият лекар ще определи правилната за Вас доза в зависимост от вида хирургична операция, която ще Ви се прави.

Ако сте в старческа възраст, Вашият лекар може да реши да намали дозата.

Вашият лекар ще се погрижи по всяко време да Ви бъде давано точното количество болкоуспокоително.

Ако Ви бъде приложена повече от необходимата доза Zynrelef

Сериозните нежелани реакции от приложение на по-голямо количество Zynrelef налагат специално лечение и лекарят, който Ви лекува, е обучен да се справя с такива ситуации.

Незабавно потърсете медицинска помощ, ако получите който и да е от следните ранни признаци, че е приложено по-голямо количество Zynrelef:

- замайване или световъртеж;
- вкочаняване на устните или в областта на устата;
- вкочаняване на езика;
- проблеми със слуха;
- зрителни нарушения.

По-сериозните нежелани реакции от приложение на твърде много Zynrelef включват проблеми с говора, мускулни спазми, тремори, треперене, припадъци (гърчове) и загуба на съзнание. Ако получите някой от тези признаци, **незабавно потърсете медицинска помощ**.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Важни странични ефекти, за които трябва да се следи:

Нежеланите реакции, за които се съобщава в клинични проучвания на пациенти, на които е приложен Zynrelef, са следните:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- замайване

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- неестествено бавно сърцебиене;
- ниско кръвно налягане;
- неприятен мирис на тялото;
- инфекция на кожата (целулит);
- недобро заздравяване, включително повторно отваряне на раната, на мястото на операцията на бунион;
- подуване, зачервяване, затопляне или инфекция на мястото на операцията;
- подуване на долната част на краката или дланите;
- променен вкус.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение У**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Zynrelef

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Zynrelef обикновено се съхранява от Вашия лекар или болницата и те носят отговорност за качеството на лекарството след отварянето на опаковката му, ако не се използва незабавно. Преди употреба лекарството трябва да се провери визуално. Разтворът трябва да се използва само ако е бистър, не съдържа частици и ако опаковката не е повредена. Вашият лекар ще изхвърли лекарството по съответния начин.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Zynrelef

- Активни вещества: бупивакаин и мелоксикам. Всеки ml разтвор съдържа 29,25 mg бупивакаин и 0,88 mg мелоксикам.
- Zynrelef разтвор за рани с удължено освобождаване се предлага в следните дози:
 - 60 mg/1,8 mg бупивакаин/мелоксикам.
 - 200 mg/6 mg бупивакаин/мелоксикам.
 - 400 mg/12 mg of бупивакаин/мелоксикам.
- Други съставки: DETOSU/триетилен гликол/триетилен гликол полигликолид кополимер, триацетин, диметил сулфоксид и малеинова киселина.

Как изглежда Zynrelef и какво съдържа опаковката

Zynrelef е разтвор за рани с удължено освобождаване за интралезийно приложение (на мястото на хирургична интервенция). Той представлява бистър, бледожълт до жълт разтвор.

Всяка опаковка Zynrelef съдържа 1 x 10 ml или 1 x 20 ml стъклен флакон за еднократна употреба, поставен в индивидуална картонена опаковка и стерилни, индивидуално опаковани компоненти за приготвяне и приложение:

- 60 mg бупивакаин и 1,8 mg мелоксикам: един 10 ml флакон за еднократна употреба, 1 вентилиращ шип за пробиване на флакона, една 3 ml луер-лок спринцовка и 1 луер-лок апликатор.
- 200 mg бупивакаин и 6 mg мелоксикам: един 10 ml флакон за еднократна употреба, 1 вентилиращ шип за пробиване на флакона, една 12 ml луер-лок спринцовка и 1 луер-лок апликатор.
- 400 mg бупивакаин и 12 mg мелоксикам: един 20 ml флакон за еднократна употреба, 1 вентилиращ шип за пробиване на флакона, две 12 ml луер-лок спринцовки и 2 луер-лок апликатора.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА ЗА ZYNRELEF

1. Zynrelef е предназначен само за еднократно приложение.
2. Zynrelef се доставя като опаковка за процедура, съдържаща стъклен флакон за еднократна употреба и следните стерилни компоненти: луер-лок спринцовка(ки), вентилиращ шип за пробиване на флакона и луер-лок априкатор(и).
3. Zynrelef е вискозен разтвор, който трябва да се приготвя и прилага само с помощта на стерилните компоненти, предоставени в опаковката на Zynrelef за процедурата.
4. Съдържанието на Zynrelef флакона е стерилно. Външната част на флакона не е стерилна. При работа с лекарствения продукт трябва да се спазва стриктна асептична техника, за да се предпази продукта от микробна контаминация.

Приготвяне

Налични са следните 3 вида опаковка Zynrelef за процедура:

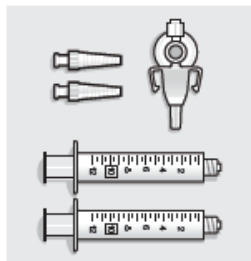
Вид на продукта	Обем на спринцовка	Брой спринцовки	Обем за изтегляне в една спринцовка ^a	Приложен обем
60 mg/1,8 mg бупивакаин/мелоксикам разтвор в 10 ml флакон	3 ml	1	2,3 ml	2,0 ml
200 mg/6 mg бупивакаин/мелоксикам разтвор в 10 ml флакон	12 ml	1	7 ml	6,7 ml
400 mg/12 mg бупивакаин/мелоксикам разтвор в 20 ml флакон	12 ml	2	7 ml (14 ml общо)	13,5 ml

^a Изтегленият обем включва и остатъчния обем в луер-лок апликатора.

Указания за приготвяне и приложение

За приготвяне в операционната зала се препоръчва този продукт да се приготви от екип от 2-ма души: **един стерилен** (в синьо) и **един нестерилен** (в зелено).

1. Подгответе компонентите



СТЕРИЛНО

Отворете всички компоненти върху стерилно поле.
Забележка:
Подгответе всички спринцовки, предоставени в комплекта.
Не подменяйте нито един от компонентите.

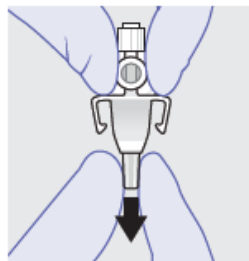
2. Подгответе флакона



НЕСТЕРИЛНО

- А) Отчупете капачката на флакона и поставете флакона върху стабилна нестерилна повърхност.
 - Б) Почистете мембраната с напоена със спирт кърпичка.
 - В) Дръжте флакона неподвижно, за да може стерилният член на екипа да вкара безопасно вентилиращия шип за пробиване на флакона.
- Не махайте** запушалката и не се опитвайте да излеете съдържанието на флакона.

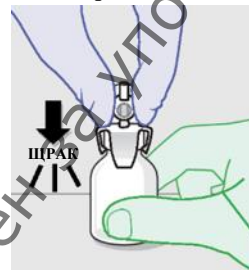
3. Отстранете предпазната капачка



СТЕРИЛНО

- А) Свалете синята предпазна капачка от вентилиращия шип за пробиване на флакона.
- Б) Свалете луеровата капачка.

4. Монтирайте вентилиращия шип за пробиване на флакона



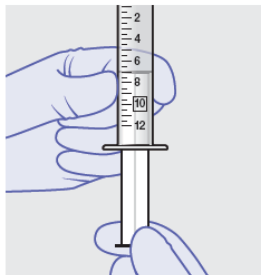
СТЕРИЛНО

Вкарайте вентилиращия шип през мембраната на флакона, докато се застопори с щракване. Дръжте вентилиращия шип за пробиване на флакона при шийката на адаптера, за да не се наруши стерилността на вентилиращия шип за пробиване на флакона и стерилния член на екипа.

НЕСТЕРИЛНО

Дръжте флакона неподвижно, докато стерилният член от екипа монтира вентилиращия шип.
Забележка:
Препоръчва се това да се прави върху твърда, равна повърхност.

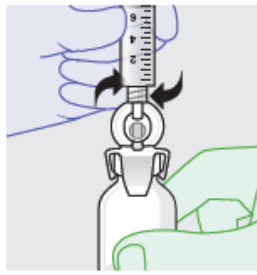
5. Пригответе спринцовката



СТЕРИЛНО

Напълнете спринцовката със същия обем въздух, колкото е и обемът на продукта, който планирате да изтеглите. При стъпка 7 въздухът от спринцовката ще бъде вкаран във флакона, след като флаконът бъде обърнат така, че продуктът да изпълни гърлото на флакона.

6. Пригответе се да изтеглите разтвор



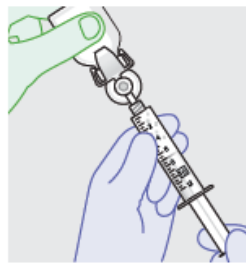
СТЕРИЛНО

Монтирайте пълната с въздух спринцовка към вентилиращия шип за пробиване на флакона. *Забележка: не бутайте и не помпайте буталото нагоре и надолу по време на процеса на изтегляне на разтвора.*

НЕСТЕРИЛНО

Дръжте флакона неподвижно, докато се монтира спринцовката.

7. Изтеглете продукта



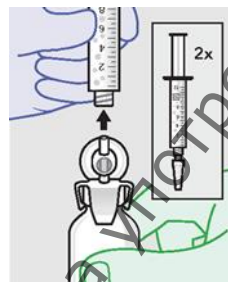
СТЕРИЛНО

А) Обърнете флакона с помощта на спринцовката.
Б) Оставете продукта да изпълни гърлото на флакона.
В) Вкарайте въздух във флакона и изкачайте въздушното мехурче да се издигне нагоре.
Г) Изтеглете продукта в спринцовката. Нормално е в спринцовката да има малки въздушни мехурчета.
Забележка: Продуктът е много гъст. Може да отнеме няколко минути, за да бъде изтеглен.

НЕСТЕРИЛНО

Може да помогнете на стерилния член от екипа при обръщането на флакона, ако е необходимо, като държите нестерилния флакон.

8. Монтирайте луер-лок апликатора



СТЕРИЛНО

А) Поставете флакона обратно върху нестерилната повърхност.
Б) Извадете спринцовката от флакона и монтирайте луер-лок апликатора.
В) Поставете спринцовката върху стерилна повърхност.
Г) (ако е необходимо) Повторете стъпки 5-8 с втора спринцовка.

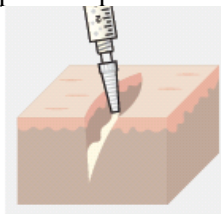
НЕСТЕРИЛНО

Дръжте флакона неподвижно, докато се монтира втора спринцовка, ако е необходимо.

Този лекарствен продукт трябва да се приготвя само непосредствено преди употреба. Този лекарствен продукт не може да се приготвя и съхранява предварително преди употреба.

Указания за приложение – тази информация трябва да се прочете преди употреба на лекарствения продукт за пръв път. Zynrelef трябва да се прилага само с луер-лок спринцовката и луер-лок апликатора, предоставени в опаковката за процедура.

1. Zynrelef се прилага без игла в мястото на хирургичната интервенция след провеждане на последната иригация и сукция и преди зашиване на раната. Ако се обхваща множество тъканни слоеве, Zynrelef трябва да се приложи след провеждане на последната иригация и сукция на всеки от слоевете, преди затваряне.
2. С помощта на луер-лок апликатора, монтиран на спринцовката, приложете Zynrelef върху тъканите в мястото на хирургичната интервенция, което може да предизвика болка.
3. Използвайте достатъчно количество, така че да покрие тъканите. Ако се прилага на малки пространства, уверете се, че не е нанесено прекалено голямо количество, което може да излезе от участъка при затварянето на раната. Избършете излишното количество Zynrelef от кожата преди или по време на затваряне на раната.



4. Прилагайте Zynrelef само в тъканните слоеве под кожния разрез, а не директно върху кожата.
5. Необходимото количество Zynrelef зависи от хирургичния участък на тъканта, която трябва да бъде третирана. Максималната обща доза е приблизително 14 ml. Zynrelef се разнася лесно и покрива голям участък.
6. Zynrelef не разгражда хирургичните конци. Когато се правят възли монофиламентни хирургични конци, при контакт със Zynrelef те може да се разхлабят или развържат поради вискозитета на Zynrelef. Нанесете колкото се може по-малко Zynrelef около линията на среза и избършете излишното количество Zynrelef от кожата преди полагането на шев. Когато се използват монофиламентни хирургични конци, се препоръчва да се направят три или повече възела, завършващи с възел с няколко наметки (например хирургичен възел). Обмислете използването на плетени или „бодливи“ (неизискващи възел) хирургични конци, особено при зашиване на по-дълбоки слоеве.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за бупивакаин/мелоксикам, научните заключения на CHMP са, както следва:

С оглед на налични данни за употребата на бупивакаин/мелоксикам по време на лактация, на базата на резултатите от проучване НТХ-011-220 (показващо, че бупивакаин/мелоксикам се екскретира в кърмата в продължение на 6-8 дни), и информацията за употреба по време на бременност, на базата на препоръката на PRAC за лекарствени продукти, съдържащи НСПВС (EMA/CMDh/642745/2022), PRAC счита, че продуктова информация трябва да бъде съответно подсилена. CHMP се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за бупивакаин/мелоксикам CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) бупивакаин/мелоксикам, е непроменено с предложените промени в продуктова информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.