

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml soluție cu eliberare prelungită pentru plăgi

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml soluție cu eliberare prelungită pentru plăgi

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml soluție cu eliberare prelungită pentru plăgi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține bupivacaină 29,25 mg și meloxicam 0,88 mg.

Zynrelef soluție cu eliberare prelungită este furnizat în următoarele doze:

- 60 mg/1,8 mg de bupivacaină/meloxicam.
- 200 mg/6 mg de bupivacaină/meloxicam.
- 400 mg/12 mg de bupivacaină/meloxicam.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție cu eliberare prelungită pentru plăgi.

Lichid vâscos, limpede, de culoare galben pal până la galben.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zynrelef este indicat pentru tratarea durerii somatice postoperatorii cauzate de plăgi chirurgicale de dimensiuni mici până la medii la adulți (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Zynrelef trebuie administrat într-un mediu în care se dispune de personal calificat și de echipamente pentru tratarea promptă a pacienților care manifestă semne de toxicitate neurologică sau cardiacă.

Doze

Doza recomandată depinde de dimensiunea plăgii chirurgicale și de volumul necesar acoperirii țesuturilor afectate din interiorul plăgii, care pot provoca durere. Trebuie să se asigure faptul că nu se aplică soluție în exces, care s-ar putea scurge din plagă în timpul închiderii, în special în cazul zonelor chirurgicale limitate, de dimensiune redusă (vezi pct. 4.4).

Volumul care trebuie aspirat reprezintă capacitatea aplicatorului cu conectare Luer lock. În continuare sunt ilustrate exemple de volum care trebuie aspirat și doza disponibilă pentru administrare:

- Intervenție chirurgicală de hallux valgus – până la 2,3 ml (60 mg/1,8 mg)
- Herniorafie inghinală pe cale deschisă – până la 10,5 ml (300 mg/9 mg)

Doza totală maximă de Zynrelef care se va aplica nu trebuie să depășească 400 mg/12 mg (aproximativ 14 ml).

Utilizarea împreună cu alte anestezice

Atunci când Zynrelef se utilizează împreună cu alte anestezice locale, trebuie luată în considerare expunerea totală la anestezice locale în decurs de 72 ore. În total, doza maximă de bupivacaină administrată nu trebuie să depășească 400 mg/zi.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici (cu vârsta ≥ 65)

Pacienților vârstnici trebuie să li se administreze doze reduse, proporțional cu vârsta și condiția fizică. La selectarea dozei, trebuie luată în considerare posibilitatea unei funcții renale reduse la pacienți vârstnici.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de Zynrelef la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 5.2). Utilizarea Zynrelef la pacienți cu insuficiență renală severă fără dializă este contraindicată (vezi pct. 4.3), iar utilizarea la pacienți cu insuficiență renală severă care efectuează ședințe de dializă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de Zynrelef la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Pacienții trebuie monitorizați pentru a depista eventuale semne de agravare a funcției hepatice (vezi pct. 4.4 și 5.2). Utilizarea Zynrelef este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Zynrelef la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare intralezională.

Zynrelef este destinat aplicării la locul intervenției chirurgicale.

Zynrelef este destinat administrării în doză unică.

Zynrelef trebuie preparat și administrat numai cu ajutorul componentelor sterile furnizate în pachetul pentru procedură (vârf pentru flacon cu ventilare, seringă, aplicator cu conectare Luer lock). În prospect sunt furnizate instrucțiuni de utilizare complete destinate utilizării de către profesioniști în domeniul sănătății.

Zynrelef trebuie aplicat în plaga chirurgicală după irigarea și aspirarea finală și înainte de aplicarea suturilor. Dacă sunt implicate mai multe straturi de țesut, soluția trebuie aplicată după irigarea și aspirarea finală a fiecărui strat înainte de închiderea plăgii.

Zynrelef nu se injectează, ci trebuie aplicat fără ac pe straturile de țesut de sub incizia cutanată. Soluția nu trebuie aplicată pe piele. Trebuie să se aplice o cantitate de soluție suficientă pentru acoperirea țesuturilor. Ștergeți excesul de Zynrelef de pe piele înainte de sau în timpul suturării plăgii.

Atunci când se leagă noduri cusuturi monofilament, contactul cu Zynrelef poate provoca slăbirea sau desfacereanodurilor, din cauza vâscozității Zynrelef. Minimizați administrarea de Zynrelef în apropierea liniei de incizie și ștergeți excesul de Zynrelef de pe piele, înainte de efectuarea suturilor. Se recomandă trei (3) sau mai multe noduri, terminând cu un nod cu mai multe treceri (de exemplu nod chirurgical), în cazul suturilor monofilament. Luați în considerare suturile împletite sau cu cârlig, în special pentru închiderea straturilor mai adânci.

Pentru instrucțiuni privind prepararea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienți cu hipersensibilitate cunoscută la orice anestezice locale de tip amidă sau la antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Este interzisă administrarea de meloxicam pacienților care au dezvoltat semne de astm bronșic, polipi nazali, angioedem sau urticarie în urma administrării de acid acetilsalicilic sau alte AINS.
- Al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6).
- Intervenție chirurgicală de bypass coronarian (CABG) (vezi pct. 4.4).
- Insuficiență cardiacă severă (vezi pct. 4.4).
- Funcție hepatică sever afectată (vezi pct. 4.4).
- Insuficiență renală severă fără dializă (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Eficacitatea și siguranța nu au fost stabilite în asociere cu intervenții chirurgicale majore, printre care intervențiile chirurgicale la nivel abdominal, vascular și toracic (vezi pct. 5.1). Se recomandă ca acest medicament să nu fie utilizat în cadrul intervențiilor chirurgicale majore.

Toxicitatea sistemică a anestezicelor locale (Local anaesthetic systemic toxicity, LAST)

Întrucât există riscul potențial de reacții adverse severe care pot pune viața în pericol asociate cu administrarea de bupivacaină, orice medicament care conține bupivacaină trebuie administrat într-un mediu ce dispune de personal calificat și de echipamente pentru tratarea promptă a pacienților care prezintă semne de toxicitate neurologică sau cardiacă.

Dacă este utilizată în cadrul procedurilor anestezice locale care au drept rezultat concentrații plasmatiche mari ale substanței active, bupivacaina poate cauza efecte de toxicitate acută asupra sistemului nervos central și asupra sistemului cardiovascular. Această situație se produce în special după administrarea intravasculară sau injectarea accidentală în zone puternic vascularizate. În asociere cu concentrații sistemice ridicate de bupivacaină au fost raportate aritmie ventriculară, fibrilație ventriculară, colaps cardiovascular subit și deces. Medicul curant trebuie să ia măsurile de precauție necesare pentru a evita toxicitatea sistemică a anestezicelor locale (vezi pct. 4.2).

Printre categoriile de pacienți care necesită precauție specială pentru a reduce riscul de reacții adverse periculoase se numără următoarele:

- Pacienți vârstnici și cei într-o stare generală precară, cărora trebuie să li se administreze doze reduse, proporțional cu starea fizică a acestora.
- Pacienți cu bloc cardiac parțial sau total – din cauza faptului că anestezicele locale pot deprima conducerea miocardică.
- Pacienți cu boli hepatice avansate sau cu disfuncție renală severă.

Efectele toxice ale anestezicelor locale sunt cumulative, iar administrarea acestora trebuie efectuată cu prudență, incluzând monitorizarea eventualelor efecte neurologice și cardiovasculare asociate cu LAST.

Sistemul cardiovascular

Datele epidemiologice și datele provenite din studiile clinice sugerează faptul că administrarea unor AINS (în special în doze mari și în tratament de lungă durată) se poate asocia cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral). Nu există date suficiente pentru a putea exclude un asemenea risc în ceea ce privește Zynrelef. Trebuie evitată utilizarea Zynrelef la pacienți cu infarct miocardic recent, cu excepția cazului în care se preconizează că beneficiile sunt mai mari decât riscul de evenimente trombotice cardiovasculare recurente.

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă, cardiopatie ischemică diagnosticată, arteriopatie periferică și/sau boală vasculară cerebrală trebuie tratați cu Zynrelef numai după o atentă evaluare.

Sistemul gastro-intestinal

În asociere cu toate AINS și în orice moment din timpul tratamentului au fost raportate hemoragii, ulcerații sau perforații gastrointestinale care pot fi letale, cu sau fără simptome de alarmare sau antecedente de evenimente gastrointestinale grave. Întrucât Zynrelef conține meloxicam, un AINS, cadrele medicale specializate trebuie să fie permanent atente la orice semne și simptome de ulcerații și sângerări gastrointestinale. Dacă se suspectează o reacție adversă gastrointestinală severă, trebuie inițiate cu promptitudine evaluarea și tratamentul.

Riscul de hemoragii, ulcerații și perforații gastrointestinale este mai mare odată cu creșterea dozelor de AINS la pacienții cu antecedente de ulcer și la vârstnici. Tratamentul în asociere cu protectoare gastrice (de exemplu, misoprostol sau inhibitori ai pompei de protoni) trebuie avut în vedere la acești pacienți, precum și la pacienții care necesită tratament concomitent cu doze mici de acid acetilsalicilic sau cu alte substanțe active care pot crește riscul de afecțiuni gastrointestinale (vezi mai jos și pct. 4.5).

Pacienții cu antecedente de toxicitate gastrointestinală, mai ales dacă sunt vârstnici, trebuie îndrumați să raporteze orice simptom abdominal neobișnuit (în special sângerare gastrointestinală).

Se recomandă prudență în cazul pacienților cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea spori riscul de ulcerare sau sângerare, cum sunt heparina, anticoagulante ca warfarina, sau alte AINS, inclusiv acidul acetilsalicilic, administrat în doze anti-inflamatoare (≥ 1 g ca doză unică, sau ≥ 3 g ca doză zilnică totală) (vezi pct. 4.5).

Reacții cutanate grave

În asociere cu utilizarea de meloxicam au fost raportate reacții cutanate care pot pune viața în pericol (sindrom Stevens-Johnson [SSJ] și necroliză epidermică toxică [NET]). Pacienții trebuie informați asupra semnelor și simptomelor și monitorizați cu atenție pentru identificarea reacțiilor cutanate. Riscul de apariție a SSJ sau a NET este cel mai ridicat în primele săptămâni de tratament. Dacă un pacient a dezvoltat SSJ sau NET în asociere cu utilizarea de meloxicam, nu mai trebuie reluat tratamentul cu Zynrelef în niciun moment la acest pacient.

Monitorizarea funcției hepatice și renale

În asociere cu meloxicam au fost raportate creșteri ocazionale ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor, creșteri ale bilirubinemiei sau ale altor parametri ai funcției hepatice, precum și creșteri ale creatininemiei și ale azotului ureic din sânge și alte rezultate modificate ale analizelor de laborator. Majoritatea acestor cazuri a implicat valori ușor anormale și tranzitorii. Pacienții trebuie monitorizați pentru a identifica eventuale semne de agravare a funcției hepatice sau renale.

Toxicitate renală și insuficiență renală

Toxicitatea renală a fost observată la pacienți la care prostaglandinele renale au un rol compensator în menținerea perfuziei renale. La acești pacienți, administrarea unui AINS poate cauza o reducere a formării de prostaglandine în funcție de doză și, în mod secundar, a fluxului sangvin renal, ceea ce poate accelera decompensarea renală cu semnificație clinică. Pacienții cu risc maxim de manifestare a acestei reacții sunt cei cu funcție renală afectată, cu sindrom nefrotic, nefropatie lupică, deshidratare, hipovolemie, insuficiență cardiacă, disfuncție hepatică severă, cei tratați cu diuretice, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau antagoniști ai angiotensinei II și cei vârstnici.

La pacienți cu insuficiență renală sau hepatică, insuficiență cardiacă, deshidratare sau hipovolemie, după administrarea de Zynrelef trebuie monitorizată funcția renală.

Efectele meloxicamului la nivel renal pot grăbi progresia disfuncției renale la pacienți cu boală renală preexistentă.

Nu există informații disponibile din studii clinice controlate privind utilizarea de meloxicam la pacienți cu boală renală avansată. Deoarece unii metaboliți ai meloxicamului sunt eliminați pe cale renală, utilizarea Zynrelef nu este recomandată la pacienți cu insuficiență renală severă care efectuează ședințe de dializă, cu excepția cazului în care se estimează că beneficiile sunt mai mari decât riscul de agravare a funcției renale. Zynrelef este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă fără dializă (vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică

Întrucât bupivacaina este metabolizată la nivelul ficatului, dozele mari trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu boală hepatică. Pacienții cu boală hepatică severă prezintă un risc sporit de a dezvolta concentrații plasmatice toxice, din cauza incapacității de metabolizare normală a anesteziei locale. Utilizarea Zynrelef este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Hiperkaliemie

La pacienții cu diabet zaharat sau cărora li se administrează tratament concomitent cu medicamente cunoscute pentru creșterea concentrațiilor de potasiu, în asociere cu meloxicam au fost raportate creșteri ale concentrațiilor plasmatice de potasiu, inclusiv hiperkaliemie. La pacienții cu hiperkaliemie, Zynrelef trebuie utilizat numai dacă beneficiile sunt mai mari decât riscurile.

Condroliză

După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de condroliză la pacienți tratați postoperator cu anestezice locale cu administrare intra-articulară în perfuzie continuă. Majoritatea cazurilor de condroliză raportate priveau articulația umărului. Nu s-a putut stabili o relație de cauzalitate, întrucât există mai mulți factori determinanți, iar literatura de specialitate privind mecanismul de acțiune prezintă inconsecvențe. Administrarea intra-articulară a Zynrelef în perfuzie continuă trebuie evitată.

Tulburări de vindecare a plăgilor

La unii pacienți s-au observat tulburări de vindecare a plăgilor în urma intervenției chirurgicale unilaterale de hallux valgus (vezi pct. 4.8). În cazul zonelor de dimensiune redusă, trebuie să se evite aplicarea unei cantități excesive (vezi pct. 4.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Bupivacaină

Bupivacaina trebuie utilizată cu precauție la pacienți tratați cu alte anestezice locale sau substanțe active înrudite structural cu anestezice locale de tip amidă, de exemplu anumite antiaritmice, cum sunt lidocaina și mexiletina, deoarece efectele toxice sistemice sunt cumulative (vezi pct. 4.4).

Meloxicam

Inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II

AINS pot scădea efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA, al antagoniștilor receptorilor angiotensinei II sau al beta-blocantelor (inclusiv propranololul).

La pacienți vârstnici, la pacienți care prezintă depleție volemică (inclusiv cei cărora li se administrează tratament cu diuretice) sau la pacienți cu insuficiență renală, administrarea concomitentă de AINS și inhibitori ECA sau antagoniști ai receptorilor angiotensinei II poate avea drept rezultat deteriorarea funcției renale, inclusiv posibilă insuficiență renală acută, care de regulă este reversibilă.

Pacienții care urmează tratament cu inhibitori ECA, antagoniști ai angiotensinei II sau beta-blocante trebuie monitorizați după tratamentul cu Zynrelef, pentru a avea siguranța obținerii presiunii arteriale dorite. Pacienții vârstnici, pacienții care prezintă depleție volemică sau pacienții cu insuficiență renală trebuie monitorizați pentru a depista eventuale semne de agravare a funcției renale (vezi pct. 4.4).

Diuretice

Pacienții care urmează tratament cu diuretice trebuie monitorizați după tratamentul cu Zynrelef pentru a depista eventuale semne de agravare a funcției renale, pe lângă asigurarea eficacității diureticelor, inclusiv a efectelor antihipertensive.

Litiu

S-a raportat că AINS cresc concentrațiile plasmatice de litiu (printr-o excreție renală redusă a litiului), care pot atinge valori toxice. Nu se recomandă utilizarea concomitentă de litiu și AINS. În cazul în care este necesară administrarea de Zynrelef împreună cu litiul, după tratamentul cu Zynrelef pacienții trebuie monitorizați pentru identificarea eventualelor semne de toxicitate a litiului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date disponibile provenite de la om privind utilizarea Zynrelef la femeile gravide.

Bupivacaină

Datele provenite din utilizarea bupivacainei la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale au evidențiat o scădere a ratei de supraviețuire a puilor și efecte embriotoxice (vezi pct. 5.3).

Meloxicam

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate avea o influență negativă asupra sarcinii și/sau a dezvoltării embrionare/fetale. Datele din studiile epidemiologice sugerează creșterea riscului de avort spontan, de malformații cardiace și de gastroschizis după utilizarea inhibitorilor sintezei de prostaglandine la începutul sarcinii. Riscul absolut de malformații cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1% până la aproximativ 1,5%. Se consideră că riscul crește cu doza și cu durata tratamentului. La animale, s-a demonstrat că administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine determină o creștere a numărului de avorturi pre- și post-implant și a numărului de cazuri letale embrio-fetale. În plus, la animalele la care s-a administrat un inhibitor al sintezei de prostaglandine în timpul perioadei de organogeneză s-a raportat o frecvență crescută a diverselor malformații, inclusiv cardiovasculare.

Începând cu săptămâna 20 de sarcină, meloxicamul din compoziția Zynrelef poate cauza oligohidramnios, ducând la disfuncție renală fetală. Acest lucru se poate manifesta la scurt timp după tratament și, de obicei, este reversibil. În plus, au fost raportate cazuri de constricție a canalului arterial în urma tratamentului cu meloxicam în cursul celui de al doilea trimestru de sarcină, cele mai multe rezolvându-se după încetarea tratamentului. Astfel, în primul și al doilea trimestru de sarcină, Zynrelef nu trebuie administrat, cu excepția cazului în care este absolut necesar. În cazul în care Zynrelef este administrat la o femeie care intenționează să rămână gravidă sau aflată în primul sau al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie păstrată cât mai mică posibil. Monitorizarea prenatală pentru oligohidramnios și constricție a canalului arterial trebuie luată în considerare timp de câteva zile după expunerea la Zynrelef, începând cu săptămâna 20 de sarcină.

În al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune fătul la următoarele:

- toxicitate cardiopulmonară (cu constricție/închidere prematură a canalului arterial și hipertensiune pulmonară);
- disfuncție renală (a se vedea mai sus).

La sfârșitul sarcinii, mama și nou-născutul la următoarele:

- o posibilă prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant putând surveni chiar și la doze foarte mici;
- inhibarea contracțiilor uterine, cu întârzierea sau prelungirea travaliului.

În consecință, din cauza componentei meloxicam, Zynrelef este contraindicat în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Bupivacaina și meloxicamul sunt excretate în laptele matern în cantități mici. Pe baza studiilor clinice, doza medie totală estimată de bupivacaină și meloxicam transmisă la copil prin laptele matern este de aproximativ 0,3% și, respectiv, 1,0% din doza maternă ajustată în funcție de greutate. Cu toate acestea, întrucât efectele expunerii la Zynrelef asupra nou-născuților/bebelușilor alăptați nu sunt cunoscute, trebuie luată decizia fie de a începe, fie de a întrerupe alăptarea, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu Zynrelef pentru femeie.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii de evaluare a efectelor Zynrelef asupra fertilității masculine și feminine.

Utilizarea meloxicamului poate afecta fertilitatea la femeile care încearcă să conceapă un copil. La femeile care întâmpină dificultăți în concepere sau la care se investighează infertilitatea, Zynrelef trebuie utilizat numai dacă beneficiile sunt mai mari decât riscurile.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Bupivacaina are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Zynrelef poate avea efecte ușoare asupra funcției mintale și a coordonării, chiar și în absența toxicității evidente la nivelul sistemului nervos central (SNC), și pot afecta temporar locomoția și vigilența.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai frecventă reacție adversă a fost amețea (15,1%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse se bazează pe experiența din studiile clinice și sunt prezentate clasificate pe aparate, sisteme și organe în Tabelul 1 de mai jos. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvența reacțiilor adverse este exprimată conform următoarelor categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$).

Tabelul 1: Reacții adverse raportate în asociere cu Zynrelef

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Amețea	Disgeuzie
Tulburări cardiace		Bradycardie
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Miros anormal al pielii
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Celulită Tulburări de vindecare* Reacții locale Tumefiere locală

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
		Eritem local Tumefiere periferică

* Tulburările de vindecare a plăgilor, inclusiv dehiscența plăgii, au fost observate la unii pacienți în urma intervenției chirurgicale de hallux valgus (un model de intervenție chirurgicală în care zona la dispoziție pentru instilarea medicamentului este de dimensiuni reduse).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Bupivacaină

Injectarea intravasculară accidentală de bupivacaină poate provoca reacții toxice sistemice imediate (în interval de câteva secunde până la câteva minute). În caz de supradozaj, toxicitatea sistemică se manifestă mai târziu (15-60 minute după injectare), din cauza creșterii mai lente a concentrației plasmatice a anestezicelor locale.

Toxicitate sistemică acută

Reacțiile toxice sistemice afectează în principal SNC și sistemul cardiovascular.

Toxicitate la nivelul sistemului nervos central

Toxicitatea la nivelul SNC este un răspuns gradat, cu simptome și semne de severitate crescândă. De regulă, primele simptome sunt parestezie circumscrisă, amorteala limbii, stare de confuzie, hiperacuzie, tinitus și tulburări de vedere. Disartria, spasmele musculare sau tremorul sunt mai grave și preced debutul convulsiilor generalizate. Aceste semne nu trebuie confundate cu comportament nevrotic. Pot urma inconștiența și crizele tonico-clonice, care pot dura de la câteva secunde la câteva minute. După convulsii, se manifestă rapid hipoxia și hipercapnia din cauza activității musculare crescute, împreună cu interferența cu respirația și posibilă pierdere a căilor aeriene funcționale. În cazuri severe, poate apărea apneea. Acidoza, hiperkaliemia și hipoxia sporesc și prelungesc efectele toxice ale anestezicelor locale.

Recuperarea se realizează datorită redistribuirii medicamentului anestezic local din sistemul nervos central și metabolizării și eliminării ulterioare. Revenirea poate fi rapidă, cu excepția cazului în care s-au injectat cantități mari de bupivacaină.

Toxicitate la nivelul sistemului cardiovascular

Toxicitatea la nivelul sistemului cardiovascular se poate observa în cazuri severe și, de regulă, este precedată de semne de toxicitate la nivelul sistemului nervos central. La pacienții puternic sedați sau cărora li se administrează un anestezic general, este posibil ca simptomele prodromale la nivelul SNC să lipsească. Concentrații sistemice ridicate de anestezice locale pot cauza hipotensiune arterială, bradicardie, aritmie și chiar stop cardiac, însă în cazuri rare, stopul cardiac a avut loc fără efecte prodromale la nivelul SNC.

Tratamentul toxicității acute

Dacă apar semne de toxicitate sistemică acută, administrarea Zynrelef trebuie oprită imediat.

La primul semn de toxicitate, trebuie să se administreze oxigen.

Prima măsură în gestionarea convulsiilor, precum și a ventilației insuficiente sau a apneei, constă în acordarea de atenție imediată menținerii permeabilității căilor aeriene ale pacientului și în asigurarea

ventilației asistate sau controlate cu oxigen și cu un sistem de administrare capabil să permită o presiune pozitivă imediată în căile respiratorii, cu ajutorul unei măști. Imediat după instituirea acestor măsuri privind ventilarea, trebuie evaluată adecvarea circulației, reținând că medicamentele utilizate la tratarea convulsiilor deprimă câteodată circulația dacă sunt administrate pe cale intravenoasă. Dacă convulsiile persistă în ciuda asigurării unui suport respirator adecvat și dacă starea circulației o permite, este posibil să se administreze intravenos, în cantități mici crescute treptat, un barbituric cu acțiune ultrascurtă (cum este tiopentalul sau tiamilalul) sau o benzodiazepină (cum este diazepamul). Înainte de utilizarea anestezicelor, clinicianul trebuie să fie familiarizat cu aceste medicamente anticonvulsivante. Tratamentul de susținere în caz de deprimare circulatorie poate necesita administrarea intravenoasă de lichide și, când este cazul, a unui vasopresor impus de situația clinică (cum este efedrina, pentru mărirea forței contractile a miocardului).

Dacă nu sunt tratate imediat, atât convulsiile, cât și deprimarea cardiovasculară pot avea drept urmare hipoxie, acidoză, bradicardie, aritmii și stop cardiac. În eventualitatea producerii unui stop cardiac, trebuie instituite măsuri standard de resuscitare cardiopulmonară.

Intubația endotraheală cu utilizarea de medicație și alte tehnici cu care este familiarizat clinicianul ar putea fi indicate după administrarea inițială de oxigen prin mască, dacă se întâmpină dificultăți la menținerea permeabilității căilor aeriene, sau dacă este indicat suportul ventilator (asistat sau controlat).

Meloxicam

Există o experiență limitată referitor la supradozajul cu meloxicam.

Simptomele manifestate în urma unui supradozaj acut cu AINS se limitează, de regulă, la letargie, somnolență, greață, vomă și dureri epigastrice, care sunt în general reversibile cu tratament de susținere. Poate apărea sângerare gastrointestinală. În urma unui supradozaj, se pot manifesta reacții anafilactoidice.

După supradozajul cu Zynrelief, pacienților trebuie să li se acorde îngrijire simptomatică și de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: anestezice, anestezice locale (amide), codul ATC: încă nealocat

Mecanism de acțiune

Zynrelief este o combinație de bupivacaină și meloxicam cu eliberare prelungită, în doză fixă. După ce este aplicat în plaga chirurgicală, Zynrelief eliberează timp de aproximativ 72 ore bupivacaină și meloxicam, care sunt apoi absorbite în țesuturile înconjurătoare. Se consideră că meloxicamul ține sub control inflamația țesuturilor, normalizând astfel pH-ul și intensificând efectul bupivacainei, ceea ce determină o creștere a efectului analgezic.

Bupivacaina este un anestezic local de tip amidă care produce atât efecte anestezice, cât și analgezice. În doze mari determină anestezia chirurgicală, în timp ce în doze mici induce blocul senzorial (analgezia), cu un bloc motor mai puțin pronunțat.

Meloxicamul este un medicament antiinflamator nesteroidian (AINS) din clasa oxicamilor, cu proprietăți antiinflamatoare, analgezice și antipiretice. Mecanismul său exact de acțiune rămâne necunoscut. Meloxicamul inhibă biosinteza de prostaglandine, care sunt cunoscute ca mediatore ale inflamației.

Efecte farmacodinamice

Bupivacaină

Bupivacaina blochează în mod reversibil transmiterea impulsurilor nervoase la nivelul fibrelor nervoase, împiedicând mișcarea ionilor de sodiu spre interior, prin membrana celulară a fibrelor nervoase. Canalele de sodiu ale membranei nervoase sunt considerate a fi receptori ai moleculelor anestezicelor locale.

Anestezicele locale pot avea efecte similare asupra altor membrane excitabile, de exemplu la nivel cerebral și miocardic. În cazul în care cantități excesive de substanță activă intră în circulația sistemică, este posibil să apară simptome și semne de toxicitate, provenite de la sistemul nervos central și de la cel cardiovascular.

Toxicitatea la nivelul sistemului nervos central (vezi pct. 4.9) precedă, de regulă, efectele la nivel cardiovascular, întrucât toxicitatea la nivelul sistemului nervos central se produce la concentrații plasmatice mai reduse. Printre efectele directe ale anestezicelor locale asupra cordului se numără conducerea lentă, inotropismul negativ și, în cele din urmă, stopul cardiac.

Eficacitate și siguranță clinică

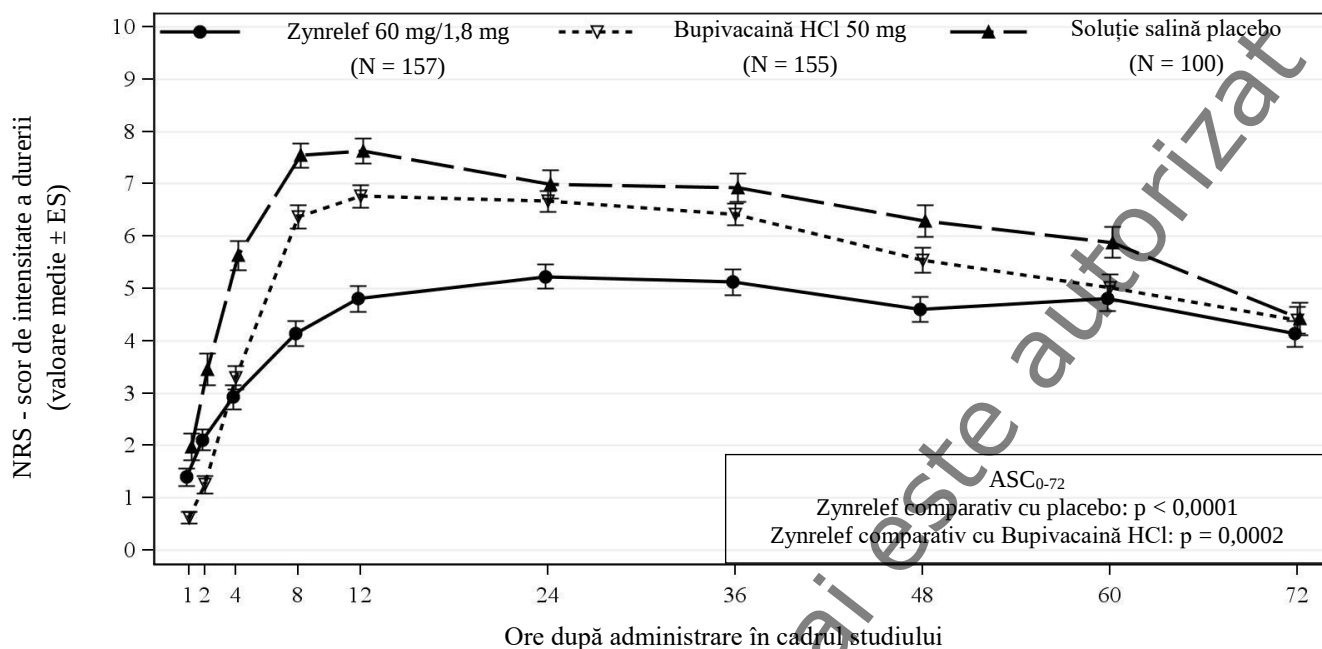
Eficacitatea Zynrelef a fost evaluată în cadrul a 2 studii clinice multicentrice, dublu-oarbe, cu grupuri paralele, controlate activ și cu placebo.

Studiul 301 (Intervenție chirurgicală de hallux valgus)

Un număr total de 412 pacienți supuși intervenției chirurgicale unilaterale de hallux valgus cu osteotomie și fixare cu lidocaină prin tehnica de anestezie cu blocadă Mayo au fost repartizați în mod aleatoriu într-unul din cele 3 grupuri de tratament de mai jos, într-un raport de 3:3:2 (respectiv): Zynrelef 60 mg/1,8 mg, clorhidrat de bupivacaină 50 mg, sau soluție salină placebo. Vârsta medie a pacienților a fost de 47 ani (media unui interval cuprins între 18 și 77 ani), iar pacienții au fost predominant de sex feminin (86%). Zynrelef a fost aplicat direct în plaga chirurgicală la sfârșitul procedurii, după irigarea și aspirarea finală, dar înainte de închiderea plăgii. Clorhidratul de bupivacaină și soluția salină placebo au fost administrate prin injectare și, respectiv, instilare. Intensitatea durerii a fost evaluată de către pacienți pe o scală de evaluare numerică (numeric rating scale, NRS) de la 0 la 10, până la 72 ore după administrarea dozei. După intervenția chirurgicală, nu a fost programată nicio schemă terapeutică cu analgezice; cu toate acestea, pacienților li s-a permis administrarea de medicamente de urgență, după necesități (10 mg de oxicodonă pe cale orală, la fiecare 4 ore, 10 mg de morfină i.v. la fiecare 2 ore, și/sau 1000 mg de paracetamol pe cale orală, la fiecare 6 ore).

Rezultatele privind criteriul de evaluare principal și toate celelalte 4 criterii de evaluare secundare au fost pozitive. Zynrelef a redus în mod semnificativ ASC medie a scorurilor intensității durerii pe scala NRS-A cu activitate în interval de 72 ore de la intervenția chirurgicală, comparativ atât cu soluția salină placebo (criteriul de evaluare principal), cât și cu clorhidratul de bupivacaină (Figura 1). De asemenea, Zynrelef a redus în mod semnificativ consumul de opioide și a crescut în mod semnificativ proporția subiecților care nu au necesitat medicamente de urgență opioide în perioada postoperatorie (pacienți „fără opioide”) (Tabelul 2).

Figura 1: Intensitatea medie a durerii în decurs de 72 ore în Studiul 301 (intervenție chirurgicală de hallux valgus)



Tabelul 2: Utilizarea de opioide în decurs de 72 ore în Studiul 301 (intervenție chirurgicală de hallux valgus)

		Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 157)	Clorhidrat de bupivacaină 50 mg (N = 155)	Soluție salină placebo (N = 100)
Consumul total de opioide^a 0-72 ore	Valoare mediană	13	18	25
	Valoarea p comparativ cu soluție salină placebo	< 0,0001		
	Valoarea p comparativ cu clorhidrat de bupivacaină	0,0022		
Fără opioide 0-72 ore	n (%)	45 (29%)	17 (11%)	2 (2%)
	Valoarea p comparativ cu soluție salină placebo	< 0,0001		
	Valoarea p comparativ cu clorhidrat de bupivacaină	0,0001		

^a Exprimat în doze echivalente cu morfina, în miligrame (morphine milligram equivalents, MME, i.v.).

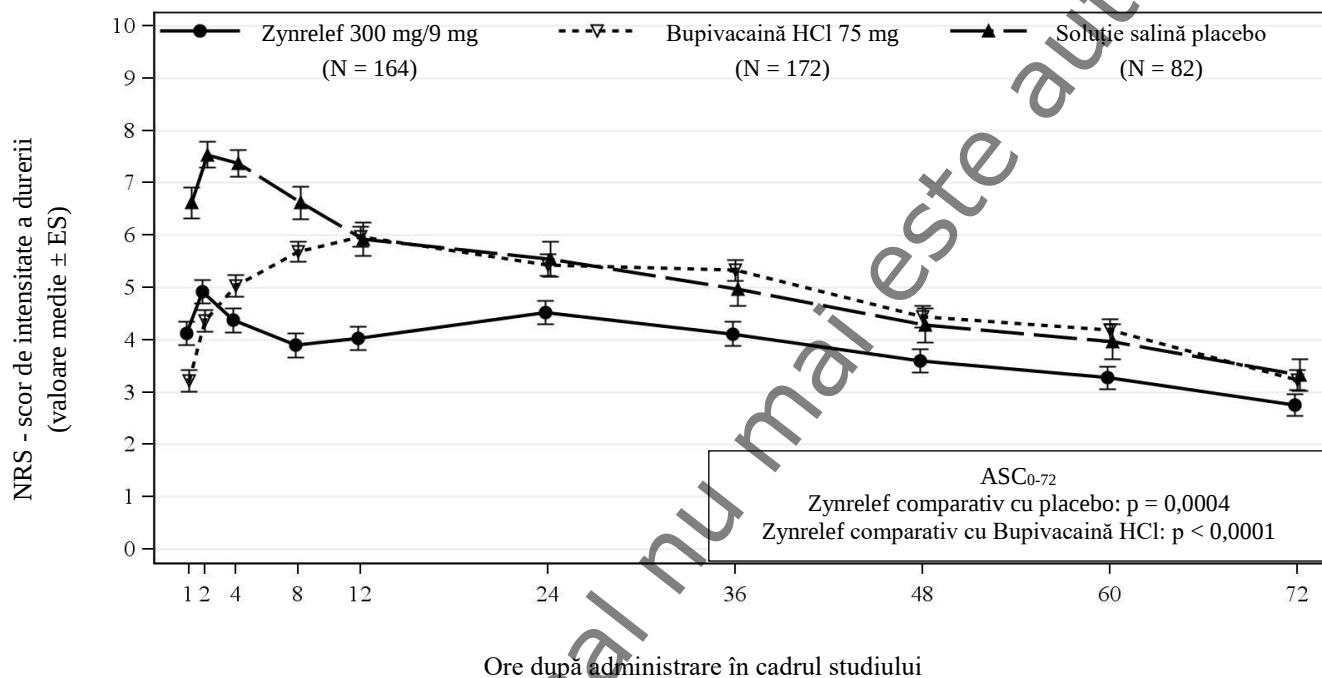
Studiul 302 (Herniorafie inghinală)

Un număr total de 418 pacienți supuși intervenției chirurgicale de herniorafie inghinală pe cale deschisă cu plasă, cu anestezie generală, au fost repartizați în mod aleatoriu într-unul din cele 3 grupuri de tratament de mai jos, într-un raport de 2:2:1 (respectiv): Zynrelef 300 mg/9 mg, clorhidrat de bupivacaină 75 mg, sau soluție salină placebo. Vârsta medie a pacienților a fost de 49 ani (media unui interval cuprins între 18 și 83 ani), iar pacienții au fost predominant de sex masculin (94%). Zynrelef a fost aplicat direct în plaga chirurgicală la sfârșitul procedurii, după irigarea și aspirarea fiecărui strat fascial, dar înainte de închiderea plăgii. Clorhidratul de bupivacaină și soluția salină placebo au fost administrate prin injecție și, respectiv, instilare. Intensitatea durerii a fost evaluată de către pacienți pe o scală de evaluare numerică (NRS) de la 0 la 10, până la 72 ore după administrarea dozei. După intervenția chirurgicală, nu a fost programată nicio schemă terapeutică cu analgezice; cu toate acestea, pacienților li s-a permis administrarea de medicamente de urgență, după necesități.

(10 mg de oxycodonă pe cale orală, la fiecare 4 ore, 10 mg de morfină i.v. la fiecare 2 ore, și/sau 1000 mg de paracetamol pe cale orală, la fiecare 6 ore).

Rezultatele privind criteriul de evaluare principal și toate celelalte 4 criterii de evaluare secundare au fost pozitive. Zynrelef a redus în mod semnificativ ASC medie a scorurilor intensității durerii pe scala NRS-A cu activitate în interval de 72 ore de la intervenția chirurgicală, comparativ atât cu soluția salină placebo (criteriul de evaluare principal), cât și cu clorhidratul de bupivacaină (Figura 2). De asemenea, Zynrelef a redus în mod semnificativ consumul de opioide și a crescut în mod semnificativ proporția subiecților „fără opioide” (Tabelul 3).

Figura 2: Intensitatea medie a durerii (NRS) în decurs de 72 ore în Studiul 302 (herniorafie)



Tabelul 3: Utilizarea de opioide în decurs de 72 ore în Studiul 302 (herniorafie)

		Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 164)	Clorhidrat de bupivacaină 75 mg (N = 172)	Soluție salină placebo (N = 82)
Consumul total de opioide^a 0-72 ore	Valoare mediană	0	7	11
	Valoarea p comparativ cu soluție salină placebo	0,0001		
	Valoarea p comparativ cu clorhidrat de bupivacaină	0,0240		
Fără opioide 0-72 ore	n (%)	84 (51%)	69 (40%)	18 (22%)
	Valoarea p comparativ cu soluție salină placebo	< 0,0001		
	Valoarea p comparativ cu clorhidrat de bupivacaină	0,0486		

^a Exprimat în doze echivalente cu morfina, în miligrame (morphine milligram equivalents, MME, i.v.).

Intervenții chirurgicale neevaluate cu Zynrelef

Eficacitatea și siguranța nu au fost stabilite în asocieră cu intervenții chirurgicale majore, printre care intervenții chirurgicale la nivel abdominal, vascular și toracic (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Zynrelef la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul durerii postoperatorii acute (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Aplicarea locală de Zynrelef în interiorul plăgii chirurgicale determină concentrații plasmatice sistemice detectabile de bupivacaină în interval de 72 ore, și de meloxicam în interval de 120 ore. Concentrațiile plasmatice sistemice de bupivacaină rezultate în urma aplicării Zynrelef sunt corelate cu eficacitatea.

Absorbție

Zynrelef este o soluție de bupivacaină și meloxicam cu eliberare prelungită care utilizează un sistem de administrare a medicamentului pe bază de polimeri. După aplicarea unei doze unice de Zynrelef, bupivacaina și meloxicamul sunt eliberate simultan din polimer timp de aproximativ 3 zile.

Parametrii farmacocinetici ai bupivacainei și ai meloxicamului conținute în Zynrelef au fost evaluați după mai multe proceduri chirurgicale.

Tabelul 4 prezintă statisticile descriptive ale parametrilor farmacocinetici pentru doze reprezentative de Zynrelef din fiecare studiu.

Tabelul 4: Rezumatul parametrilor farmacocinetici pentru bupivacaină și meloxicam după administrarea de Zynrelef în doze unice

Substanța activă	Parametru	Intervenție chirurgicală de hallux valgus: Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 17)	Herniorafie: Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 16)
Bupivacaină	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)
	$ASC_{(0-t)}$ (h×ng/ml)	1.650 (1.130)	14.900 (8.470)
	$ASC_{(inf)}$ (h×ng/ml)	1.680 (1.190)	15.300 (8.780)
Meloxicam	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)
	$ASC_{(0-t)}$ (h×ng/ml)	1.600 (915)	18.600 (7.860)
	$ASC_{(inf)}$ (h×ng/ml)	1.660 (1.050)	15.500 (NC ^a)

ASC = aria de sub curbă; NC = nu a fost calculat.

Notă: Medie aritmetică (deviație standard), cu excepția t_{max} , unde valoarea este mediană (interval). Dozele de Zynrelef sunt prezentate ca doză de bupivacaină (mg)/doză de meloxicam (mg).

^a Faza de eliminare terminală nu a fost captată la un număr suficient de pacienți; DS nu a fost calculată.

Distribuție

După ce bupivacaina și meloxicamul au fost eliberate din Zynrelef și au fost absorbite sistemic, se preconizează că distribuția bupivacainei și a meloxicamului este aceeași ca în cazul oricărei soluții de clorhidrat de bupivacaină sau al oricărei formulări orale de meloxicam.

Bupivacaină

Bupivacaina are un clearance plasmatic total de 0,58 l/min, un volum de distribuție la starea de echilibru de 73 l și un raport de extracție hepatică intermediară de 0,38 după administrarea i.v. În cea mai mare parte, este legată de alfa-1 glicoproteina acidă, cu o legare de proteinele plasmatice de 96%.

Meloxicam

Meloxicamul este strâns legat de proteinele plasmatic, în principal de albumină (99%). Meloxicamul pătrunde în lichidul sinovial, unde valoarea concentrațiilor pe care le atinge este aproximativ jumătate din cea a concentrațiilor plasmatic. Volumul de distribuție este scăzut, în medie 11 l. Variația inter-individuală este de aproximativ 30 - 40%.

Metabolizare

Bupivacaină

Bupivacaina este metabolizată intensiv la nivel hepatic, în principal prin hidroxilare aromatică cu formare de 4-hidroxibupivacaină și prin N-dezalchilare cu formare de pipecoloxilidă (PPX), ambele procese fiind mediate de către izoenzima 3A4 a citocromului P450 (CYP). După administrarea de bupivacaină, concentrațiile plasmatic ale PPX și ale 4-hidroxibupivacainei sunt mai scăzute față de cele ale medicamentului părinte. Activitatea farmacologică a metabolitelor este mai scăzută decât cea a bupivacainei.

Meloxicam

Meloxicamul suferă o metabolizare intensă la nivel hepatic. S-au identificat patru metaboliți diferiți ai meloxicamului în urină, care sunt inactivi din punct de vedere farmacodinamic. Metabolitul principal, 5'-carboximeloxicam (60% din doză), se formează în urma oxidării metabolitului intermediar 5'-hidroximetilmeloxicam, care este, de asemenea, excretat în măsură mai mică (9% din doză). Studiile *in vitro* au sugerat că izoenzima CYP2C9 are un rol important în această cale metabolică, în timp ce izoenzima CYP3A4 are contribuție minoră. Activitatea peroxidazei pacientului este probabil responsabilă de ceilalți doi metaboliți, care apar în proporție de 16% și respectiv 4% din doza administrată.

Eliminare

După ce bupivacaina și meloxicamul au fost eliberate din Zynrelef și au fost absorbite sistemic, se preconizează că eliminarea acestora este aceeași ca în cazul altor formulări de soluții de clorhidrat de bupivacaină sau al altor formulări orale de meloxicam.

Bupivacaină

Aproximativ 1% din bupivacaină este eliminată sub formă nemodificată prin urină în 24 ore, iar aproximativ 5% se excretă ca PPX. Timpul terminal aparent mediu de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$) al bupivacainei din Zynrelef este de aproximativ 14 până la 15 ore.

Meloxicam

Meloxicamul este excretat predominant sub formă de metaboliți care se elimină în proporții egale prin urină și fecale. Mai puțin de 5% din doza zilnică se elimină nemodificată prin materii fecale, în timp ce prin urină se excretă numai urme ale compusului inițial. Timpul terminal aparent mediu de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$) al meloxicamului din Zynrelef este de aproximativ 22 până la 25 ore. Valoarea medie a clearance-ului plasmatic total este de 8 ml/min.

Grupe speciale de pacienți

După ce bupivacaina și meloxicamul au fost eliberate din Zynrelef și au fost absorbite sistemic, se preconizează că efectele insuficienței hepatice și renale sunt aceleași ca în cazul altor formulări de bupivacaină și meloxicam.

Insuficiență hepatică/renală

Clearance-ul bupivacainei este aproape în întregime dependent de metabolismul hepatic și este mult mai sensibil la modificări ale activității intrinsece ale enzimelor de metabolizare hepatică decât la perfuzia hepatică.

Insuficiența hepatică sau insuficiența renală, ușoară sau moderată, nu are efect semnificativ asupra farmacocineticii meloxicamului. În insuficiența renală severă, creșterea volumului de distribuție poate determina concentrații mai mari de meloxicam liber (vezi pct. 4.3 și pct. 4.4).

Vârstnici

După administrarea unei doze de meloxicam pe cale orală, clearance-ul plasmatic mediu la starea de echilibru la subiecții vârstnici a fost puțin mai mic decât cel raportat la subiecții mai tineri.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non clinice cu privire la Zynrelef, bupivacaină sau meloxicam nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind toxicitatea generală și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Nu există dovezi de efecte mutagene ale meloxicamului, nici *in vitro*, nici *in vivo*. Nu a fost observat vreun risc carcinogen al meloxicamului la șobolan și la șoarece la doze mult mai mari decât cele utilizate clinic. Nu au fost realizate studii de lungă durată la animale pentru evaluarea potențialului mutagen și carcinogen al Zynrelef și al bupivacainei.

Bupivacaina traversează bariera feto-placentară. În studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere s-a observat scăderea ratei de supraviețuire a puilor de șobolan, iar la iepuri s-a observat moarte embrionară la doze de bupivacaină de 1,9 sau 2,1 ori mai mari decât doza zilnică maximă recomandată de Zynrelef la om (calcul bazat pe aria suprafeței corporale utilizând expunerea zilnică maximă a unei persoane cu greutatea de 60 kg). Un studiu cu bupivacaină la maimuțe Rhesus a sugerat modificarea comportamentului postnatal în urma expunerii la bupivacaină la naștere.

Studiile cu administrare orală cu meloxicam privind funcția de reproducere la șobolan au arătat scăderea ovulației, inhibarea implantărilor și efecte embriotoxice (creșterea resorbțiilor), la doze toxice pentru mamă de 1 mg/kg și mai mari. Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la șobolan și la iepure nu au evidențiat risc de teratogenitate cu doze orale de până la 4 mg/kg la șobolan și 80 mg/kg la iepure. Aceste niveluri la care nu s-au observat reacții adverse au depășit expunerea zilnică maximă la meloxicamul din Zynrelef cu un factor de 7,4 și de 295 ori (calcul bazat pe aria suprafeței corporale utilizând expunerea zilnică maximă a unei persoane cu greutatea de 60 kg). Au fost descrise efecte fetotoxice la sfârșitul gestației, care apar la toți inhibitorii sintezei de prostaglandine.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

DETOSU/trietilenglicol/copolimer de poliglicolid trietilenglicol
Triacetină
Sulfoxid de dimetil
Acid maleic

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu apă, soluție de clorură de sodiu sau alte medicamente, întrucât medicamentul ar deveni foarte vâscos și dificil de administrat.

Zynrelef nu trebuie să intre în contact cu soluția de iod povidonă.

6.3. Perioada de valabilitate

60 mg/1,8 mg de bupivacaină/meloxicam: 2 ani
200 mg/6 mg de bupivacaină/meloxicam: 3 ani

400 mg/12 mg de bupivacaină/meloxicam: 3 ani
Perioada de valabilitate după prima deschidere: a se utiliza imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.
A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.
Medicamentul trebuie preparat numai imediat înainte de utilizare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

60 mg bupivacaină/1,8 mg meloxicam

Un flacon de sticlă de tip I de 10 ml, 1 vârf pentru flacon cu ventilare, o seringă de 3 ml cu conectare Luer lock și 1 aplicator cu conectare Luer lock.

200 mg bupivacaină/6 mg meloxicam

Un flacon de sticlă de tip I de 10 ml, 1 vârf pentru flacon cu ventilare, o seringă de 12 ml cu conectare Luer lock și 1 aplicator cu conectare Luer lock.

400 mg bupivacaină/12 mg meloxicam

Un flacon de sticlă de tip I de 20 ml, 1 vârf pentru flacon cu ventilare, două seringi de 12 ml cu conectare Luer lock și 2 aplicatoare cu conectare Luer lock.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Trebuie utilizate numai soluții limpezi, fără particule.

Soluția este destinată unei singure utilizări. Orice cantitate din soluția rămasă neutilizată trebuie aruncată.

Exteriorul flaconului de Zynrelef nu este steril. Pe toată durata manipulării medicamentului trebuie respectate cu strictețe tehnicile aseptice, pentru a feri medicamentul de contaminare microbiană. Pentru prepararea în sala operatorie, se recomandă ca medicamentul să fie preparat de o echipă de 2 persoane.

Zynrelef este o soluție vâscoasă, care trebuie preparată și administrată exclusiv cu ajutorul componentelor furnizate în pachetul pentru procedură al Zynrelef.

Consultați instrucțiunile de utilizare destinate profesioniștilor din domeniul sănătății prezentate în prospect.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24 septembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIATĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml soluție cu eliberare prelungită pentru plăgi
bupivacaină/meloxicam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml de soluție conține bupivacaină 29,25 mg și meloxicam 0,88 mg.

Fiecare flacon administrează o doză de 60 mg/1,8 mg de bupivacaină/meloxicam.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

De asemenea, conține și: DETOSU/trietilenglicol/copolimer de poliglicolid trietilenglicol, triacetină, sulfoxid de dimetil, acid maleic.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție cu eliberare prelungită pentru plăgi

1 flacon x 10 ml, 1 vârf pentru flacon cu ventilare, 1 seringă cu conectare Luer lock și 1 aplicator cu conectare Luer lock.

5. MODUL ȘI CALEA(CALE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intralezională.

Medicament destinat pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

A se prepara imediat înainte de utilizare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1478/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml soluție cu eliberare prelungită pentru plăgi
bupivacaină/meloxicam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml de soluție conține bupivacaină 29,25 mg și meloxicam 0,88 mg.

Fiecare flacon administrează o doză de 60 mg/1,8 mg de bupivacaină/meloxicam.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție cu eliberare prelungită pentru plăgi
1 flacon x 10 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intralezională.
Medicament destinat pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.
A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.
A se prepara imediat înainte de utilizare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Heron Therapeutics, B.V.

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1478/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml soluție cu eliberare prelungită pentru plăgi
bupivacaină/meloxicam
Administrare intralezională

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

60 mg/1,8 mg/doză

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml soluție cu eliberare prelungită pentru plăgi
bupivacaină/meloxicam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml de soluție conține bupivacaină 29,25 mg și meloxicam 0,88 mg.

Fiecare flacon administrează o doză de 200 mg/6 mg de bupivacaină/meloxicam.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

De asemenea, conține și: DETOSU/trietilenglicol/copolimer de poliglicolid trietilenglicol, triacetină, sulfoxid de dimetil, acid maleic.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție cu eliberare prelungită pentru plăgi

1 flacon x 10 ml, 1 vârf pentru flacon cu ventilare, 1 seringă cu conectare Luer lock și 1 aplicator cu conectare Luer lock.

5. MODUL ȘI CALEA(CALE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intralezională.

Medicament destinat pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

A se prepara imediat înainte de utilizare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Heron Therapeutics, B.V.

Herengracht 500

1017 CB Amsterdam

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1478/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml soluție cu eliberare prelungită pentru plăgi
bupivacaină/meloxicam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml de soluție conține bupivacaină 29,25 mg și meloxicam 0,88 mg.

Fiecare flacon administrează o doză de 200 mg/6 mg de bupivacaină/meloxicam.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție cu eliberare prelungită pentru plăgi
1 flacon x 10 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intralezională.
Medicament destinat pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.
A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.
A se prepara imediat înainte de utilizare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Heron Therapeutics, B.V.

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1478/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml soluție cu eliberare prelungită pentru plăgi
bupivacaină/meloxicam
Administrare intralezională

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

200 mg/6 mg/doză

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml soluție cu eliberare prelungită pentru plăgi
bupivacaină/meloxicam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml de soluție conține bupivacaină 29,25 mg și meloxicam 0,88 mg.

Fiecare flacon administrează o doză de 400 mg/12 mg de bupivacaină/meloxicam.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

De asemenea, conține și: DETOSU/trietilenglicol/copolimer de poliglicolid trietilenglicol, triacetină, sulfoxid de dimetil, acid maleic.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție cu eliberare prelungită pentru plăgi

1 flacon x 20 ml, 1 vârf pentru flacon cu ventilare, 2 seringi cu conectare Luer lock și 2 aplicatoare cu conectare Luer lock.

5. MODUL ȘI CALEA(CALE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intralezională.

Medicament destinat pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

A se prepara imediat înainte de utilizare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1478/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml soluție cu eliberare prelungită pentru plăgi
bupivacaină/meloxicam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml de soluție conține bupivacaină 29,25 mg și meloxicam 0,88 mg.

Fiecare flacon administrează o doză de 400 mg/12 mg de bupivacaină/meloxicam.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Soluție cu eliberare prelungită pentru plăgi
1 flacon x 20 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intralezională.
Medicament destinat pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.
A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.
A se prepara imediat înainte de utilizare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Heron Therapeutics, B.V.

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1478/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml soluție cu eliberare prelungită pentru plăgi
bupivacaină/meloxicam
Administrare intralezională

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

400 mg/12 mg/doză

6. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml soluție cu eliberare prelungită pentru plăgi

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml soluție cu eliberare prelungită pentru plăgi

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml soluție cu eliberare prelungită pentru plăgi

bupivacaină/meloxicam

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte să vi se administreze acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Zynrelef și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Zynrelef
3. Cum se administrează Zynrelef
4. Reacții adverse posibile Zynrelef
5. Cum se păstrează Zynrelef
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Zynrelef și pentru ce se utilizează

Zynrelef conține medicamentele bupivacaină și meloxicam.

- Bupivacaina aparține unei clase de medicamente numite anestezice locale.
- Meloxicamul aparține unei clase de medicamente numite medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS).

Zynrelef vă va fi aplicat în timpul intervenției chirurgicale de către medic.

Zynrelef se utilizează la adulți pentru a diminua durerea cauzată de plăgi chirurgicale de dimensiuni mici până la medii după intervenție.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Zynrelef

Nu trebuie să vi se administreze Zynrelef:

- dacă sunteți în **ultimul trimestru de sarcină** (după 30 săptămâni). Citiți punctul referitor la sarcină;
- dacă sunteți **alergic la bupivacaină și/sau meloxicam** sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- dacă sunteți **alergic la alte anestezice locale din aceeași clasă ca bupivacaina** (cum sunt **lidocaina, mepivacaina, prilocaina, levobupivacaina și ropivacaina**);
- dacă ați **dezvoltat vreodată oricare dintre simptomele următoare după ce ați luat acid acetilsalicilic, o substanță prezentă în multe medicamente utilizate la calmarea durerii și scăderea febrei, precum și la prevenirea formării cheagurilor de sânge, sau alte antiinflamatoare nesteroidiene:**
 - respirație șuierătoare, senzație de apăsare în piept, respirație dificilă (astm bronșic)
 - blocaj nazal datorat umflării mucoasei din nas (polipi nazali)

- erupții trecătoare pe piele/urticarie sau reacții grave pe piele
- umflare bruscă a pielii sau a mucoaselor, ca de exemplu umflături în zona ochilor, feței, buzelor, gurii sau gâtului, care pot îngreuna respirația (angioedem)
- în timpul unei **operații de bypass cardiac** (intervenție chirurgicală de bypass coronarian);
- dacă aveți **insuficiență cardiacă severă**;
- dacă aveți **probleme severe de ficat**;
- dacă aveți **insuficiență renală severă și nu vi se efectuează ședințe de dializă**.

În cazul în care nu sunteți sigur dacă vreuna dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra Zynrelef.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Zynrelef, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă aveți probleme cu inima, istoric de accident vascular cerebral sau credeți că ați putea prezenta un risc de apariție a acestor afecțiuni, deoarece unele medicamente prezente în Zynrelef, cum este meloxicamul, pot fi asociate cu un risc ușor crescut de infarct miocardic sau de accident vascular cerebral.
- dacă ați avut vreodată sângerare în stomac sau în tractul gastrointestinal, ulcer la stomac sau inflamare a stomacului (gastrită), deoarece medicamente ca meloxicamul, conținut în Zynrelef, pot agrava aceste afecțiuni.
- dacă dezvoltați semne de reacții la nivelul pielii, în special în timpul primelor săptămâni după operație. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza îndeaproape reacțiile la nivelul pielii, și nu trebuie să vi se mai administreze niciodată Zynrelef.
- dacă funcția rinichilor dumneavoastră este afectată, sau dacă aveți o boală la rinichi.
- dacă funcția ficatului dumneavoastră este afectată, sau dacă aveți o boală la ficat.
- dacă aveți niveluri ridicate de potasiu în sânge (hiperkaliemie).
- dacă urmează să aveți o intervenție chirurgicală pentru a corecta monturi la picioare, deoarece au fost observate tulburări de vindecare la pacienți în urma acestui tip de intervenție. Medicul dumneavoastră trebuie să știe acest lucru pentru a evita administrarea unei cantități excesive de Zynrelef.

S-a raportat condroliză (distrugere a țesutului cartilajinos) la pacienți tratați postoperator cu anestezice locale (unul din componentele acestui medicament) cu administrare intra-articulară în perfuzie continuă. Medicul dumneavoastră trebuie să știe că Zynrelef nu este destinat pentru utilizare pe cale intra-articulară.

În cazul în care nu sunteți sigur dacă vreuna dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a vi se administra Zynrelef.

Copii și adolescenți

Zynrelef nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Zynrelef împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta deoarece Zynrelef poate afecta felul în care funcționează anumite medicamente.

În special, **spuneți medicului dumneavoastră** sau farmacistului dacă luați/ați luat sau utilizați vreunul din următoarele medicamente:

- medicamente utilizate la tratarea ritmului neregulat al inimii (aritmie), cum sunt lidocaina și mexiletina.

Medicul dumneavoastră trebuie să fie informat despre aceste medicamente, pentru a putea să stabilească doza corectă de Zynrelef pentru dumneavoastră.

De asemenea, **spuneți medicului dumneavoastră** dacă luați vreunul dintre medicamentele următoare:

- medicamente pentru tratarea bolilor de inimă și de rinichi (cum sunt inhibitorii ECA, blocanții receptorilor de angiotensină sau beta-blocantele);
- orice medicamente diuretice (medicamente pentru „eliminarea apei”). Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze funcția renală dacă luați diuretice;
- litiu- utilizat la tratarea tulburărilor de dispoziție.

Dacă aveți dubii cu privire la oricare dintre aceste medicamente, întrebați-l pe medicul dumneavoastră.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Spuneți imediat medicului dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Este posibil ca din cauza meloxicamului, unul dintre medicamentele conținute în Zynrelef, să fie mai greu să rămâneți gravidă. Dacă aveți dificultăți de concepere sau dacă efectuați investigații clinice pentru fertilitate, medicul acestora va decide dacă trebuie să vi se administreze Zynrelef.

Zynrelef nu trebuie administrat dacă sunteți în ultimele 3 luni de sarcină, întrucât vă poate afecta copilul nenăscut sau poate cauza probleme la naștere. Poate cauza probleme renale și cardiace copilului dumneavoastră nenăscut. Poate afecta tendința de sângerare a copilului dumneavoastră și poate face ca travaliul să se declanșeze mai târziu sau să fie mai lung decât se preconizează. Zynrelef nu trebuie administrat în timpul primelor 6 luni de sarcină, decât dacă este absolut necesar și la recomandarea medicului dumneavoastră. Dacă aveți nevoie de tratament în această perioadă sau în timp ce încercați să rămâneți gravidă, trebuie administrată doza cea mai mică. Dacă se administrează după 20 de săptămâni de sarcină, Zynrelef poate cauza probleme renale copilului dumneavoastră nenăscut, ceea ce poate să ducă la niveluri scăzute ale lichidului amniotic care îl înconjoară pe copilul dumneavoastră (oligohidramnos) sau la îngustarea unui vas de sânge (canal arterial) de la nivelul inimii copilului. Dacă aveți nevoie de tratament, medicul dumneavoastră poate recomanda monitorizare suplimentară. Nu este recomandată utilizarea Zynrelef în perioada alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Zynrelef poate avea un efect foarte ușor asupra funcției dumneavoastră mintale și coordonării, și vă poate compromite temporar deplasarea și luciditatea. După ce vi s-a administrat Zynrelef, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți unelte sau utilaje până la atenuarea acestor efecte.

3. Cum se administrează Zynrelef

Zynrelef vă va fi aplicat în timpul intervenției chirurgicale de către medic.

Medicul va stabili doza corectă pentru dumneavoastră în funcție de tipul de intervenție chirurgicală care urmează să vi se efectueze.

Dacă sunteți în vârstă, medicul poate decide să vă reducă doza.

Medicul se va asigura că vi se administrează în permanență cantitatea corectă de medicamente împotriva durerii.

Dacă vi s-a administrat prea mult Zynrelef

Reacțiile adverse grave cauzate de administrarea unei cantități excesive de Zynrelef necesită tratament special, iar medicul care vă tratează este pregătit să gestioneze aceste situații.

Solicitați asistență medicală cât mai curând posibil dacă manifestați oricare dintre aceste semne timpurii care indică faptul că vi s-a administrat prea mult Zynrelef:

- stare de amețală sau ușoară stare de confuzie;
- amorțeală a buzelor sau în jurul gurii;
- amorțeala limbii;
- probleme de auz;
- probleme cu vederea.

Alte reacții adverse grave cauzate de administrarea a prea mult Zynrelef includ probleme de vorbire, spasme musculare, tremor, tremurături, crize convulsive (convulsii) și pierderea conștienței. Dacă se manifestă vreunul din aceste simptome, **solicitați imediat asistență medicală**.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse importante la care trebuie să fiți atent:

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice pentru pacienții tratați cu Zynrelef au fost:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 utilizator din 10):

- amețală

Frecvente (pot afecta până la 1 utilizator din 10):

- bătăi ale inimii anormal de încete;
- tensiune arterială mică;
- miros neplăcut al corpului;
- infecție la nivelul pielii (celulită);
- vindecare anormală, inclusiv redeschiderea plăgii, la locul intervenției chirurgicale pentru monturi;
- umflare, roșeață, senzație de căldură sau infecție la locul intervenției chirurgicale;
- umflarea extremităților inferioare ale picioarelor sau mâinilor;
- alterare a simțului gustativ.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Zynrelef

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

În mod normal, Zynrelef este depozitat de medicul dumneavoastră sau de spital, iar medicul sau personalul spitalului sunt răspunzători de calitatea medicamentului odată ce a fost deschis, dacă nu

este utilizat imediat. Medicamentul trebuie examinat vizual înainte de utilizare. Soluția trebuie utilizată numai dacă este limpede, fără particule și dacă recipientul nu este deteriorat. Medicul dumneavoastră va elimina medicamentul în mod corespunzător.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Zynrelef

- Substanțele active sunt bupivacaină și meloxicam. Fiecare ml de soluție conține bupivacaină 29,25 mg și meloxicam 0,88 mg.
- Zynrelef soluție cu eliberare prelungită pentru plăgi este furnizat în următoarele doze:
 - 60 mg/1,8 mg de bupivacaină/meloxicam.
 - 200 mg/6 mg de bupivacaină/meloxicam.
 - 400 mg/12 mg de bupivacaină/meloxicam.
- Celelalte componente sunt: DETOSU/trietilenglicol/copolimer de poliglicolid trietilenglicol, triacetină, sulfoxid de dimetil și acid maleic.

Cum arată Zynrelef și conținutul ambalajului

Zynrelef este o soluție cu eliberare prelungită pentru plăgi, pentru administrare intralezională (aplicare la locul intervenției chirurgicale). Este o soluție limpede, de culoare galben pal până la galben.

Fiecare cutie de Zynrelef conține 1 flacon de 10 ml sau 1 flacon de 20 ml, de sticlă, de unică folosință, furnizat într-o cutie de carton individuală, și componente sterile, ambalate individual, pentru preparare și administrare:

- 60 mg bupivacaină și 1,8 mg meloxicam: un flacon de 10 ml cu doză unică, 1 vârf pentru flacon cu ventilare, o seringă de 3 ml cu conectare Luer lock și 1 aplicator cu conectare Luer lock.
- 200 mg bupivacaină și 6 mg meloxicam: un flacon de 10 ml cu doză unică, 1 vârf pentru flacon cu ventilare, o seringă de 12 ml cu conectare Luer lock și 1 aplicator cu conectare Luer lock.
- 400 mg bupivacaină și 12 mg meloxicam: un flacon de 20 ml cu doză unică, 1 vârf pentru flacon cu ventilare, două seringi de 12 ml cu conectare Luer lock și 2 aplicatoare cu conectare Luer lock.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE PENTRU ZYNRELEF

1. Zynrelef este destinat exclusiv administrării în doză unică.
2. Zynrelef este furnizat sub forma unui pachet pentru proceduri constând dintr-un flacon de sticlă cu doză unică și din următoarele componente sterile: seringă(seringi) cu conectare Luer lock, vârf pentru flacon cu ventilare și aplicator (aplicatoare) cu conectare Luer lock.
3. Zynrelef este o soluție vâscoasă, care trebuie preparată și administrată exclusiv cu ajutorul componentelor furnizate în pachetul pentru procedură al Zynrelef.
4. Conținutul flaconului de Zynrelef este steril. Exteriorul flaconului nu este steril. Pe toată durata manipulării medicamentului trebuie respectate cu strictețe tehnicile aseptice, pentru a feri medicamentul de contaminare microbiană.

Preparare

Zynrelef este disponibil în următoarele 3 pachete pentru proceduri:

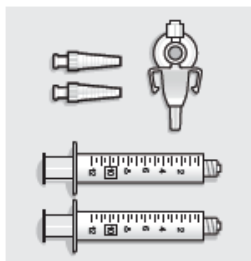
Prezentarea produsului	Mărimea seringii	Numărul de seringi	Volum de aspirat per seringă ^a	Volum administrat
60 mg/1,8 mg de soluție de bupivacaină/meloxicam într-un flacon de 10 ml	3 ml	1	2,3 ml	2,0 ml
200 mg/6 mg de soluție de bupivacaină/meloxicam într-un flacon de 10 ml	12 ml	1	7 ml	6,7 ml
400 mg/12 mg de soluție de bupivacaină/meloxicam într-un flacon de 20 ml	12 ml	2	7 ml (14 ml total)	13,5 ml

^a Volumul aspirat include capacitatea aplicatorului cu conectare Luer lock.

Instrucțiuni de preparare și administrare

Pentru prepararea în sala operatorie, se recomandă ca medicamentul să fie preparat de o echipă de 2 persoane: una cu **echipament steril** (ale cărei acțiuni sunt ilustrate pe fond albastru), și una **fără echipament steril** (ale cărei acțiuni sunt ilustrate pe fond verde).

1. Pregătiți componentele



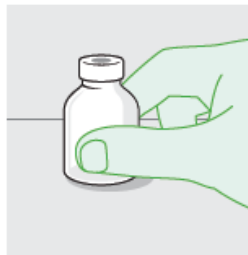
STERIL

Desfaceți toate componentele în câmpul steril.

Notă: pregătiți toate seringile furnizate în pachetul de procedură.

Nu înlocuiți nicio componentă.

2. Pregătiți flaconul



NESTERIL

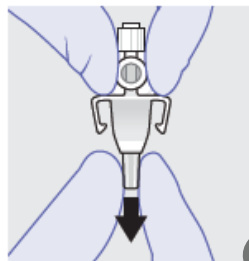
A) Îndepărtați capacul de pe flacon și așezați flaconul pe o suprafață stabilă nesterilă.

B) Ștergeți septul cu un tampon cu alcool medicinal.

C) Țineți nemișcat flaconul, astfel încât persoana cu echipament steril să poată introduce în siguranță vârful pentru flacon cu ventilație.

Nu scoateți dopul opritor și nu încercați să vărsați conținutul flaconului.

3. Îndepărtați teaca de protecție

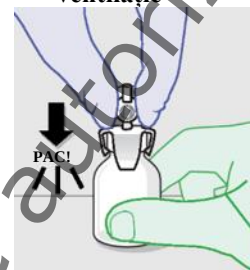


STERIL

A) Scoateți teaca de protecție de culoare albastră de pe vârful pentru flacon cu ventilație.

B) Îndepărtați capacul cu conector Luer.

4. Atașați vârful pentru flacon cu ventilație



STERIL

Împingeți vârful prin septul flaconului până când se fixează în poziție cu un „plesnet”.

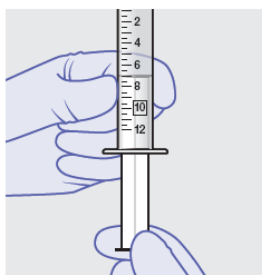
Țineți vârful pentru flacon cu ventilație de gâtul adaptorului, astfel încât să mențineți sterilitatea vârfului pentru flacon cu ventilație și a persoanei cu echipament steril.

NESTERIL

Țineți flaconul în poziție în timp ce persoana cu echipament steril atașează vârful.

Notă: se recomandă să faceți acest lucru pe o suprafață stabilă și plată.

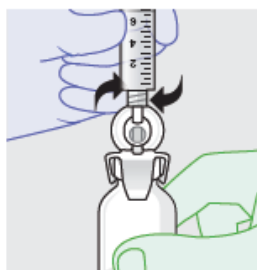
5. Pregătiți seringă



STERIL

Umpleți seringă cu o cantitate de aer egală cu cantitatea de produs pe care intenționați să o aspirați. Aerul din seringă va fi împins în flacon în Etapa 7, după ce flaconul a fost răsturnat iar produsul a umplut gâtul flaconului.

6. Pregătiți-vă de aspirare



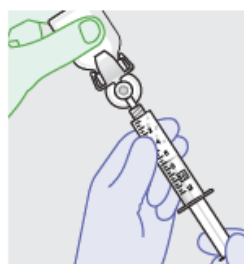
STERIL

Atașați seringă umplută cu aer la vârful cu ventilație pentru flacon. *Notă: evitați împingerea sau apăsarea tijei pistonului în sus și în jos în timpul procedurii de aspirare.*

NESTERIL

Mentineți flaconul în poziție până când seringă este atașată.

7. Aspirați produsul



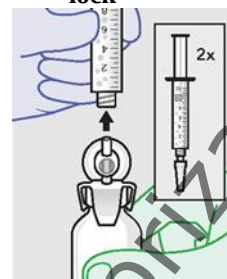
STERIL

- A) Răsturnați flaconul folosind seringă.
 - B) Așteptați ca produsul să umple gâtul flaconului.
 - C) Împingeți aerul în flacon și așteptați să se ridice bulele de aer.
 - D) Aspirați produsul în seringă. Este normal să existe mici bule de aer în seringă.
- Notă: Produsul este foarte dens. Este posibil să fie necesare câteva minute pentru a-l aspira.*

NESTERIL

Puteți ajuta persoana cu echipament steril la răsturnarea flaconului, dacă este necesar, ținând de flaconul nesteril.

8. Atașați aplicatorul cu conectare Luer lock



STERIL

- A) Așezați din nou flaconul pe suprafața nesterilă.
- B) Scoateți seringă din flacon și atașați aplicatorul cu conectare Luer lock.
- C) Așezați seringă pe o suprafață sterilă.
- D) (dacă este necesar) Repetați etapele 5 - 8 cu a doua seringă.

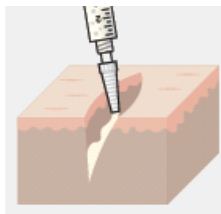
NESTERIL

Mentineți flaconul în poziție pentru atașarea celei de-a doua seringi, dacă este necesară.

Acest medicament trebuie preparat numai imediat înainte de utilizare. Acest medicament nu poate fi preparat în prealabil și păstrat în vederea utilizării.

Instrucțiuni de administrare – Înainte de utilizarea medicamentului pentru prima oară, trebuie să se parcurgă informațiile de față. Zynrelef trebuie să fie administrat numai cu ajutorul seringii și al aplicatorului cu conectare Luer lock furnizate în pachetul pentru procedură.

1. Zynrelef se aplică fără ac în plaga chirurgicală după irigarea și aspirarea finală și înainte de aplicarea suturilor. În cazul în care sunt interesate mai multe straturi de țesut, aplicați Zynrelef numai după irigarea și aspirarea finală a fiecărui strat înainte de închiderea plăgii.
2. Utilizând aplicatorul cu conectare Luer lock atașat la seringă, aplicați Zynrelef la țesuturile din interiorul plăgii chirurgicale care ar putea provoca durere.
3. Utilizați o cantitate suficientă pentru a acoperi țesuturile. În cazul zonelor de dimensiune redusă, asigurați-vă că nu aplicați soluție în exces, care s-ar putea scurge din plagă în timpul închiderii. Ștergeți excesul de Zynrelef de pe piele înainte de sau în timpul închiderii plăgii.



4. Aplicați Zynrelef doar la straturile de țesut de sub incizia cutanată, și nu direct pe piele.
5. Cantitatea de Zynrelef necesară depinde de întinderea țesutului din zona chirurgicală care trebuie tratat. Volumul dozei totale maxime este de aproximativ 14 ml. Zynrelef se întinde cu ușurință și acoperă o zonă extinsă.
6. Zynrelef nu degradează suturile. Atunci când se leagă noduri cu suturi monofilament, contactul cu Zynrelef poate provoca slăbirea sau desfacereanodurilor din cauza vâscozității Zynrelef. Minimizați administrarea de Zynrelef în apropierea liniei de incizie și ștergeți excesul de Zynrelef de pe piele, înainte de aplicarea suturilor. Se recomandă trei sau mai multe noduri, terminând cu un nod cu mai multe treceri (de exemplu, nod chirurgical), în cazul suturilor monofilament. Luați în considerare suturile împletite sau cu cârlig, în special pentru închiderea straturilor mai adânci.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru bupivacaină/meloxicam, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Considerând datele disponibile cu privire la utilizarea bupivacaină/meloxicam în timpul alăptării, pe baza rezultatelor studiului HTX-011-220 (care arată că bupivacaină/meloxicam este excretat în laptele matern timp de 6-8 zile) și informațiile despre utilizarea în timpul sarcinii, pe baza recomandării PRAC cu privire la medicamente care conțin AINS (EMA/CMDh/642745/2022), PRAC consideră că informațiile despre produs trebuie consolidate în mod corespunzător. CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru bupivacaină/meloxicam, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin bupivacaină/meloxicam este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.