

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml διάλυμα παρατεταμένης αποδέσμευσης για τραύματα

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml διάλυμα παρατεταμένης αποδέσμευσης για τραύματα

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml διάλυμα παρατεταμένης αποδέσμευσης για τραύματα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 29,25 mg βουπιβακαΐνης και 0,88 mg μελοξικάμης.

Το Zynrelef διάλυμα παρατεταμένης αποδέσμευσης παρέχεται στις εξής δόσεις:

- 60 mg/1,8 mg βουπιβακαΐνης/μελοξικάμης.
- 200 mg/6 mg βουπιβακαΐνης/μελοξικάμης.
- 400 mg/12 mg βουπιβακαΐνης/μελοξικάμης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα παρατεταμένης αποδέσμευσης για τραύματα.

Διαυγές, ωχροκίτρινο έως κίτρινο, ιξώδες υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zynrelef ενδείκνυται για τη θεραπεία του σωματικού μετεγχειρητικού άλγους από χειρουργικά τραύματα μικρού έως μεσαίου μεγέθους σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Zynrelef θα πρέπει να χορηγείται σε περιβάλλον όπου είναι διαθέσιμο εκπαιδευμένο προσωπικό και εξοπλισμός για την άμεση αντιμετώπιση των ασθενών που εμφανίζουν στοιχεία νευρολογικής ή καρδιολογικής τοξικότητας.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση εξαρτάται από το μέγεθος της χειρουργικής θέσης και τον όγκο που απαιτείται για την κάλυψη των προσβεβλημένων ιστών εντός της χειρουργικής θέσης, οι οποίοι θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην εμφάνιση πόνου. Θα πρέπει να διασφαλίζεται ότι δεν υπάρχει περίσσεια η οποία θα μπορούσε να εξέλθει από τη χειρουργική θέση κατά τη σύγκλειση, ιδιαίτερα σε μικρούς, περιορισμένους χειρουργικούς χώρους (βλ. παράγραφο 4.4.).

Ο προς αναρρόφηση όγκος λαμβάνει υπόψη τον όγκο που περιέχεται στον εφαρμογέα Luer lock.

Παραδείγματα του προς αναρρόφηση όγκου και της δόσης που είναι διαθέσιμη προς χορήγηση είναι τα εξής:

- Τυλεκτομή – έως και 2,3 ml (60 mg/1,8 mg)
- Ανοικτή αποκατάσταση βουβωνοκήλης – έως και 10,5 ml (300 mg/9 mg)

Η μέγιστη συνολική δόση του Zynrelef προς εφαρμογή δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 400 mg/12 mg (περίπου 14 ml).

Χρήση με άλλα αναισθητικά

Όταν το Zynrelef χρησιμοποιείται με άλλα τοπικά αναισθητικά, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η συνολική έκθεση στα τοπικά αναισθητικά εντός 72 ωρών. Συνολικά, η μέγιστη χορηγούμενη δόση βουπιβακαΐνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 400 mg/ημέρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών)

Μειωμένες δόσεις θα πρέπει να χορηγούνται στους ηλικιωμένους ασθενείς, ανάλογα με την ηλικία και τη φυσική τους κατάσταση. Καθώς οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την επιλογή της δόσης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Zynrelef σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Η χρήση του Zynrelef σε μη αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3), ενώ η χρήση σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν συστήνεται (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Zynrelef σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία επιδεινούμενης ηπατικής λειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Η χρήση του Zynrelef σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Zynrelef σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Ενδοβλαβική χρήση.

Το Zynrelef προορίζεται για εφαρμογή στη χειρουργική θέση.

Το Zynrelef προορίζεται για χορήγηση εφάπαξ δόσης.

Το Zynrelef θα πρέπει να προετοιμάζεται και να χορηγείται μόνο με τα αποστειρωμένα στοιχεία που παρέχονται στη συσκευασία διαδικασίας (αεριζόμενη ακίδα φιαλιδίου, σύριγγα, εφαρμογέας τύπου Luer lock). Πλήρεις οδηγίες χρήσης παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης για χρήση από επαγγελματίες υγείας.

Το Zynrelef θα πρέπει να εφαρμόζεται στη χειρουργική θέση έπειτα από τον τελικό καταιονισμό και αναρρόφηση και πριν από τη συρραφή. Αν εμπλέκονται πολλαπλές στοιβάδες ιστού, το διάλυμα θα πρέπει να εφαρμόζεται μετά τον τελικό καταιονισμό και αναρρόφηση για κάθε στοιβάδα πριν από τη σύγκλειση.

Το Zynrelef δεν χορηγείται με ένεση. Πρέπει να εφαρμόζεται χωρίς βελόνα στις στοιβάδες του ιστού κάτω από τη τομή του δέρματος. Το διάλυμα δεν θα πρέπει να εφαρμόζεται στο δέρμα. Θα πρέπει να εφαρμόζεται επαρκής ποσότητα διαλύματος για να καλυφθούν οι ιστοί. Σκουπίστε την περίσσεια του Zynrelef από το δέρμα πριν από τη σύγκλειση του τραύματος ή κατά τη διάρκειά της.

Κατά το δέσιμο κόμπων με τη χρήση μονόκλωνων ραμμάτων, η επαφή με το Zynrelef μπορεί να προκαλέσει χαλάρωση ή λύσιμο των κόμπων λόγω του ιξώδους του Zynrelef. Ελαχιστοποιήστε τη χορήγηση του Zynrelef κοντά στη γραμμή τομής και σκουπίστε την περίσσεια του Zynrelef από το δέρμα πριν από τη ραφή. Συνιστώνται τρεις (3) ή περισσότεροι κόμποι που καταλήγουν σε κόμπο

πολλαπλών δεσμών (π.χ. κόμπος του χειρουργού) με μονόκλινα ράμματα. Εξετάστε τα πλεκτά ή αγκαθωτά ράμματα, ειδικά για τη σύγκλιση βαθύτερων στρωμάτων.

Για οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ασθενείς με γνωστή υπερευαίσθησία σε οποιαδήποτε τοπικά αναισθητικά αμιδικού τύπου ή σε μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Η μελοξικάμη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που έχουν αναπτύξει σημεία άσθματος, ρινικών πολυπόδων, αγγειογεννητικού οιδήματος ή κνίδωσης έπειτα από τη χορήγηση ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή άλλων ΜΣΑΦ.
- Τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.6).
- Χειρουργική επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα (CABG) (βλ. παράγραφο 4.4).
- Σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4).
- Σοβαρή δυσλειτουργία ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).
- Μη αιμοκαθαιρόμενη σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια δεν έχουν τεκμηριωθεί σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις, συμπεριλαμβανομένων των κοιλιακών, των αγγειακών και των θωρακικών χειρουργικών επεμβάσεων (βλ. παράγραφο 5.1). Συνιστάται να μη χρησιμοποιείται αυτό το φάρμακο σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις.

Συστηματική τοξικότητα στα τοπικά αναισθητικά (Local anaesthetic systemic toxicity, LAST)

Καθώς υπάρχει δυνητικός κίνδυνος σοβαρής μορφής, απειλητικών για τη ζωή ανεπιθύμητων ενεργειών οι οποίες συσχετίζονται με τη χορήγηση βουπιβακαΐνης, οποιοδήποτε προϊόν που περιέχει βουπιβακαΐνη θα πρέπει να χορηγείται σε περιβάλλον όπου είναι διαθέσιμο εκπαιδευμένο προσωπικό και εξοπλισμός για την άμεση αντιμετώπιση ασθενών που εμφανίζουν στοιχεία νευρολογικής ή καρδιακής τοξικότητας.

Η βουπιβακαΐνη μπορεί να προκαλέσει επιδράσεις οξείας τοξικότητας στο κεντρικό νευρικό και το καρδιαγγειακό σύστημα, αν χρησιμοποιηθεί σε επεμβάσεις με τοπική αναισθησία που οδηγούν σε υψηλές συγκεντρώσεις της δραστικής ουσίας στο αίμα. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα έπειτα από ακούσια ενδοαγγειακή χορήγηση ή ένεση σε περιοχές με μεγάλη αγγείωση. Κοιλιακή αρρυθμία, κοιλιακή μαρμαρυγή, αιφνίδια καρδιαγγειακή καταπληξία και θάνατος έχουν αναφερθεί σε συνάρτηση με υψηλές συστηματικές συγκεντρώσεις της βουπιβακαΐνης. Ο υπεύθυνος κλινικός ιατρός θα πρέπει να λάβει τις απαραίτητες προφυλάξεις προς αποφυγή της συστηματικής τοξικότητας από τοπικά αναισθητικά (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι ασθενείς που χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής προκειμένου να μειώνεται ο κίνδυνος επικίνδυνων ανεπιθύμητων ενεργειών περιλαμβάνουν τους εξής:

- Μειωμένες δόσεις, ανάλογα με τη φυσική κατάσταση, θα πρέπει να χορηγούνται στους ηλικιωμένους και τους ασθενείς με κακή γενική κατάσταση.
- Ασθενείς με ατελή ή πλήρη καρδιακό αποκλεισμό – λόγω του ότι τα τοπικά αναισθητικά μπορούν να καταστείλουν τη μυοκαρδιακή αγωγιμότητα.
- Ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Οι τοξικές επιδράσεις των τοπικών αναισθητικών είναι σωρευτικές και η χορήγησή τους θα πρέπει να γίνεται με προσοχή, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης για νευρολογικές και καρδιαγγειακές επιδράσεις που σχετίζονται με LAST.

Καρδιαγγειακό σύστημα

Δεδομένα από κλινικές δοκιμές και επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η χρήση ορισμένων ΜΣΑΦ (ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις και σε μακροπρόθεσμη θεραπεία) μπορεί να συσχετίζεται με μικρό αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αρτηριακών θρομβωτικών συμβάντων (για παράδειγμα, εμφράγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικού επεισοδίου). Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τον αποκλεισμό αυτού του κινδύνου για το Zynrelef. Η χρήση του Zynrelef σε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός και αν τα οφέλη αναμένεται να υπερσχύσουν του κινδύνου υποτροπιαζόντων καρδιαγγειακών θρομβωτικών συμβάντων.

Ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, εγκατεστημένη ισχαιμική καρδιοπάθεια, περιφερική αρτηριακή νόσο ή/και εγκεφαλοαγγειακή νόσο θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με το Zynrelef μόνο έπειτα από προσεκτική εξέταση.

Γαστρεντερικό σύστημα

Γαστρεντερική αιμορραγία, εξέλκωση ή διάτρηση, οι οποίες μπορεί να είναι θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί με όλα τα ΜΣΑΦ οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με ή χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα ή προηγούμενο ιστορικό σοβαρών γαστρεντερικών συμβάντων. Καθώς το Zynrelef περιέχει μελοξικάμη, ένα ΜΣΑΦ, οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να παραμένουν σε εγρήγορση για σημεία και συμπτώματα γαστρεντερικής εξέλκωσης και αιμορραγίας. Αν πιθανολογείται σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια του γαστρεντερικού, θα πρέπει να ξεκινούν αμέσως αξιολόγηση και θεραπεία.

Ο κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας, εξέλκωσης ή διάτρησης είναι υψηλότερος με τις αυξανόμενες δόσεις ΜΣΑΦ σε ασθενείς με ιστορικό έλκους, καθώς και στους ηλικιωμένους. Η συνδυαστική θεραπεία με προστατευτικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. μισοπροστόλη ή αναστολείς αντλίας πρωτονίων) θα πρέπει να μελετάται γι' αυτούς τους ασθενείς και για ασθενείς που χρήζουν ταυτόχρονης χορήγησης χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή άλλων δραστικών ουσιών οι οποίες είναι πιθανό να αυξήσουν τον κίνδυνο για το γαστρεντερικό (βλ. παρακάτω και παράγραφο 4.5).

Οι ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής τοξικότητας, ιδιαίτερα όταν είναι ηλικιωμένοι, θα πρέπει να συμβουλευονται να αναφέρουν οποιαδήποτε ασυνήθιστα κοιλιακά συμπτώματα (ειδικά γαστρεντερική αιμορραγία).

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο εξέλκωσης ή αιμορραγίας, όπως ηπαρίνη, αντιπηκτικά όπως η βαρφαρίνη, ή άλλα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος χορηγούμενου σε αντιφλεγμονώδεις δόσεις (≥ 1 g, ως εφάπαξ λήψη ή ≥ 3 g ως συνολική ημερήσια ποσότητα) (βλ. παράγραφο 4.5).

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Απειλητικές για τη ζωή δερματικές αντιδράσεις (σύνδρομο Stevens-Johnson [SJS] και τοξική επιδερμική νεκρόλυση [TEN]) έχουν αναφερθεί με τη χρήση της μελοξικάμης. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα σημεία και συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις. Ο υψηλότερος κίνδυνος εμφάνισης SJS ή TEN υφίσταται εντός των πρώτων εβδομάδων θεραπείας. Αν ο ασθενής έχει αναπτύξει SJS ή TEN με τη χρήση της μελοξικάμης, το Zynrelef δεν πρέπει ποτέ να χορηγείται στον συγκεκριμένο ασθενή.

Παρακολούθηση ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας

Περιστασιακές αυξήσεις των επιπέδων τρανσαμινασών ορού, αυξήσεις της χολερυθρίνης ορού ή άλλων παραμέτρων της ηπατικής λειτουργίας, καθώς και αυξήσεις της κρεατινίνης ορού και του αζώτου ουρίας αίματος και άλλες εργαστηριακές ανωμαλίες, έχουν αναφερθεί με τη μελοξικάμη.

Στην πλειονότητα αυτών των περιπτώσεων, οι ανωμαλίες ήταν παροδικές και ελαφρές. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία επιδεινούμενης ηπατικής ή νεφρικής λειτουργίας.

Νεφρική τοξικότητα και νεφρική δυσλειτουργία

Νεφρική τοξικότητα έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς στους οποίους οι νεφρικές προσταγλανδίνες έχουν αντισταθμιστικό ρόλο στη διατήρηση της νεφρικής αιμάτωσης. Σε αυτούς τους ασθενείς, η χορήγηση ενός ΜΣΑΦ μπορεί να προκαλέσει δόσοεξαρτώμενη μείωση του σχηματισμού προσταγλανδινών και, δευτερευόντως, της νεφρικής αιματικής ροής, κάτι που μπορεί να προκαλέσει έκδηλη ρήξη της νεφρικής αντιρρόπησης. Οι ασθενείς που διατρέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο αυτής της αντίδρασης είναι όσοι έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία, νεφρωτικό σύνδρομο, νεφροπάθεια λύκου, αφυδάτωση, υποογκαιμία, καρδιακή ανεπάρκεια, σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, όσοι λαμβάνουν διουρητικά, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αΜΕΑ) ή ανταγωνιστές αγγειοτασίνης II, καθώς και οι ηλικιωμένοι.

Μετά τη χορήγηση του Zynrelef, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, καρδιακή ανεπάρκεια, αφυδάτωση ή υποογκαιμία.

Οι νεφρικές επιδράσεις της μελοξικάμης μπορεί να επισπεύσουν την εξέλιξη της νεφρικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική νόσο.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες αναφορικά με τη χρήση της μελοξικάμης σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο. Λόγω του ότι ορισμένοι μεταβολίτες της μελοξικάμης απεκκρίνονται από τον νεφρό, η χρήση του Zynrelef δεν συνιστάται σε ασθενείς με αιμοκαθαιρόμενη σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, εκτός και αν τα οφέλη αναμένεται να υπερτερήσουν του κινδύνου επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας. Το Zynrelef αντενδείκνυται σε ασθενείς με μη αιμοκαθαιρόμενη σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεδομένου ότι η βουπιβακαΐνη μεταβολίζεται από το ήπαρ, οι υψηλές δόσεις θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική νόσο. Οι ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο, λόγω της αδυναμίας τους να μεταβολίσουν τοπικά αναισθητικά με φυσιολογικό τρόπο, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης τοξικών συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Η χρήση του Zynrelef σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Υπερκαλιαιμία

Αυξήσεις της συγκέντρωσης του καλίου στον ορό, συμπεριλαμβανομένης της υπερκαλιαιμίας, έχουν αναφερθεί για τη μελοξικάμη σε ασθενείς με διαβήτη ή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία η οποία είναι γνωστό ότι αυξάνει τις συγκεντρώσεις καλίου. Το Zynrelef θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με υπερκαλιαιμία, μόνο αν τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων.

Χονδρόλυση

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν υπάρξει αναφορές χονδρόλυσης σε ασθενείς που λαμβάνουν μετεγχειρητική, ενδοαρθρική, συνεχή έγχυση τοπικών αναισθητικών. Η πλειονότητα των αναφερθέντων περιπτώσεων χονδρόλυσης αφορούσε την άρθρωση του ώμου. Λόγω των πολλαπλών επιβαρυντικών παραγόντων και της ασυνέπειας στην επιστημονική βιβλιογραφία αναφορικά με τον μηχανισμό δράσης, η αιτιότητα δεν έχει τεκμηριωθεί. Η ενδοαρθρική, συνεχής έγχυση του Zynrelef θα πρέπει να αποφεύγεται.

Μειωμένη επούλωση τραύματος

Μειωμένη επούλωση τραύματος έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς έπειτα από τυλεκτομή (βλ. παράγραφο 4.8). Αποφύγετε τη χορήγηση υπερβολικού όγκου σε μικρούς, περιορισμένους χειρουργικούς χώρους (βλ. παράγραφο 4.2).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Βουπιβακαΐνη

Η βουπιβακαΐνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλα τοπικά αναισθητικά ή δραστικές ουσίες που σχετίζονται δομικά με τα τοπικά αναισθητικά αμιδικού τύπου, π.χ. ορισμένα αντιαρρυθμικά όπως η λιδοκαΐνη και η μεξιλετίνη, δεδομένου ότι οι συστηματικές τοξικές επιδράσεις είναι σωρευτικές (βλ. παράγραφο 4.4).

Μελοξικάμη

Αναστολείς ΜΕΑ, Ανταγωνιστές αγγειοτασίνης II

Τα ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσουν την αντιυπερτασική δράση των αναστολέων ΜΕΑ, των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II ή των βήτα αναστολέων (συμπεριλαμβανομένης της προπρανολόλης).

Σε ηλικιωμένους ασθενείς ή ασθενείς σε ένδεια όγκου (συμπεριλαμβανομένων όσων υποβάλλονται σε διουρητική θεραπεία) ή ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, η συγχορήηση ενός ΜΣΑΦ με αναστολείς ΜΕΑ ή ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της δυνητικής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς ΜΕΑ, ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II ή β-αναστολείς θα πρέπει να παρακολουθούνται έπειτα από τη θεραπεία με Zynrelef, ώστε να διασφαλίζεται η επίτευξη της επιθυμητής αρτηριακής πίεσης. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς, οι ασθενείς σε ένδεια όγκου ή με μειωμένη νεφρική λειτουργία, θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Διουρητικά

Οι ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά τη θεραπεία με το Zynrelef για σημεία επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, επιπρόσθετα προς τη διασφάλιση της αποτελεσματικότητας της διουρητικής θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων των αντιυπερτασικών δράσεων.

Λίθιο

Έχει αναφερθεί ότι τα ΜΣΑΦ αυξάνουν τα επίπεδα λιθίου στο αίμα (μέσω της μειωμένης νεφρικής αποβολής του λιθίου), τα οποία μπορεί να φτάσουν σε τοξικές τιμές. Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση λιθίου και ΜΣΑΦ. Αν η χρήση του Zynrelef σε συνδυασμό με λίθιο θεωρείται αναγκαία, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία τοξικότητας λιθίου μετά τη θεραπεία με το Zynrelef.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα στον άνθρωπο από τη χρήση του Zynrelef σε έγκυες γυναίκες.

Βουπιβακαΐνη

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της βουπιβακαΐνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει μειωμένη επιβίωση των νεογνών και εμβρυοτοξικές επιδράσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

Μελοξικάμη

Η αναστολή της σύνθεσης προσταγλανδινών μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την εγκυμοσύνη ή/και την ανάπτυξη του εμβρύου. Δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο αποβολής και καρδιακής δυσπλασίας και γαστροσχισής μετά τη χρήση αναστολέα της σύνθεσης προσταγλανδινών στην πρώιμη περίοδο της εγκυμοσύνης. Ο απόλυτος κίνδυνος καρδιαγγειακής δυσπλασίας αυξήθηκε από λιγότερο από 1% σε περίπου 1,5%. Ο κίνδυνος θεωρείται ότι αυξάνεται με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας. Σε ζώα, έχει καταδειχθεί ότι η χορήγηση ενός αναστολέα της

σύνθεσης προσταγλανδινών οδηγεί σε αυξημένη προεμφυτευτική και μετεμφυτευτική αποβολή και θνησιμότητα του εμβρύου. Επιπλέον, αυξημένη συχνότητα εμφάνισης διαφόρων διαμαρτιών, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών, έχει αναφερθεί σε ζώα στα οποία χορηγήθηκε αναστολέας της σύνθεσης προσταγλανδινών κατά τη διάρκεια της οργανογενετικής περιόδου.

Από την 20^η εβδομάδα της κύησης και μετά, η μελοξικάμη στο Zynrelef μπορεί να προκαλέσει ολιγοϋδράμνιο ως αποτέλεσμα εμβρυακής νεφρικής δυσλειτουργίας. Αυτό μπορεί να συμβεί αμέσως μετά από τη θεραπεία και είναι συνήθως αναστρέψιμο. Επιπρόσθετα, έχουν υπάρξει αναφορές σύσπασης του αρτηριακού πόρου μετά από τη θεραπεία με μελοξικάμη στο δεύτερο τρίμηνο, σε περισσότερες από τις οποίες υποχώρησαν μετά από τη διακοπή της θεραπείας. Επομένως, κατά τη διάρκεια του πρώτου και του δεύτερου τριμήνου της κύησης, το Zynrelef δεν θα πρέπει να χορηγείται εκτός εάν είναι εμφανώς απαραίτητο. Εάν το Zynrelef χρησιμοποιείται από γυναίκα που προσπαθεί να συλλάβει, ή κατά τη διάρκεια του πρώτου και του δεύτερου τριμήνου της κύησης, θα πρέπει να χορηγείται σε όσο το δυνατόν χαμηλότερη δοσολογία. Η προγενετική παρακολούθηση για ολιγοϋδράμνιο και σύσπαση του αρτηριακού πόρου θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για αρκετές ημέρες μετά από την έκθεση στο Zynrelef από την εβδομάδα κύησης 20 και μετά.

Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, όλοι οι αναστολείς της σύνθεσης προσταγλανδινών μπορούν να εκθέσουν το έμβρυο στα εξής:

- Καρδιοπνευμονική τοξικότητα (με πρώιμη σύσπαση/σύγκλιση του αρτηριακού πόρου και πνευμονική υπέρταση).
- Νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παραπάνω).

Τη μητέρα και το νεογνό, στο τέλος της κύησης, στα εξής:

- Πιθανή παράταση του χρόνου αιμορραγίας, αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, η οποία μπορεί να λάβει χώρα ακόμα και σε ιδιαίτερα χαμηλές δόσεις.
- Αναστολή των συστολών της μήτρας, η οποία οδηγεί σε καθυστέρηση ή παράταση του τοκετού.

Κατά συνέπεια, λόγω του στοιχείου της μελοξικάμης, το Zynrelef αντενδείκνυται κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3).

Θηλασμός

Η βουπιβακαΐνη και η μελοξικάμη απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Βάσει μιας κλινικής μελέτης, η συνολική εκτιμώμενη μέση βρεφική δόση βουπιβακαΐνης και μελοξικάμης από το μητρικό γάλα θα πρέπει να είναι περίπου 0,3% και 1,0% της προσαρμοσμένης ανάλογα με το βάρος μητρικής δόσης, αντίστοιχα.

Ωστόσο, δεδομένου ότι οι επιδράσεις της έκθεσης στο Zynrelef στα θηλάζοντα νεογνά/βρέφη είναι άγνωστες, πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος του Zynrelef για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες αξιολόγησης των επιδράσεων του Zynrelef στην ανδρική και στη γυναικεία γονιμότητα.

Η χρήση μελοξικάμης μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη γονιμότητα στις γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν. Σε γυναίκες που δυσκολεύονται να συλλάβουν ή οι οποίες υποβάλλονται σε διερεύνηση της υπογονιμότητας, το Zynrelef θα πρέπει να χρησιμοποιείται, μόνο εφόσον τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η βουπιβακαΐνη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Το Zynrelef μπορεί να έχει μια πολύ ήπια επίδραση στην ψυχική λειτουργία και στον συντονισμό, ακόμα

και απουσία έκδηλης τοξικότητας στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), και μπορεί να επηρεάσει προσωρινά την κινητικότητα και την εγρήγορση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η πλέον συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η ζάλη (15,1%).

Πινακοποιημένος κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που ακολουθούν βασίζονται στην εμπειρία από κλινικές δοκιμές και παρουσιάζονται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα στον Πίνακα 1 παρακάτω. Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών εκφράζεται σύμφωνα με τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$).

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν για το Zynrelef

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη	Απογευσία
Καρδιακές διαταραχές		Βραδυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές		Υπόταση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Οσμή δέρματος παθολογική
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κυτταρίτιδα Μειωμένη επούλωση* Τοπική αντίδραση Τοπικό οίδημα Τοπικό ερύθημα Περιφερικό οίδημα

* Έχει παρατηρηθεί μειωμένη επούλωση τραύματος, συμπεριλαμβανομένης της διάνοιξης τραύματος, σε ασθενείς έπειτα από τυλεκτομή (ένα μοντέλο χειρουργικής επέμβασης όπου είναι διαθέσιμος ένας μικρός, περιορισμένος χώρος για την ενστάλαξη του προϊόντος).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Βουπιβακαΐνη

Οι ακούσιες ενδοαγγειακές ενέσεις της βουπιβακαΐνης μπορεί να προκαλέσουν άμεσες (εντός μερικών δευτερολέπτων έως μερικών λεπτών) συστηματικές τοξικές αντιδράσεις. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η συστηματική τοξικότητα εμφανίζεται αργότερα (15-60 λεπτά μετά την ένεση) λόγω της βραδύτερης αύξησης της συγκέντρωσης του τοπικού αναισθητικού στο αίμα.

Οξεία συστηματική τοξικότητα

Οι συστηματικές τοξικές αντιδράσεις επηρεάζουν κατά κύριο λόγο το ΚΝΣ και το καρδιαγγειακό σύστημα.

Τοξικότητα στο κεντρικό νευρικό σύστημα

Η τοξικότητα στο ΚΝΣ αποτελεί διαβαθμισμένη απόκριση με συμπτώματα και σημεία κλιμακούμενης βαρύτητας. Τα πρώτα συμπτώματα είναι συνήθως περιτοματική παραισθησία, αιμωδία της γλώσσας, σκοτοδίνη, υπερακουσία, εμβοές και οπτικές διαταραχές. Η δυσαρθρία, οι μυϊκές συσπάσεις ή ο τρόμος είναι σοβαρότερα και προηγούνται της εμφάνισης γενικευμένων σπασμών. Αυτά τα σημεία δεν πρέπει να εκληφθούν λανθασμένα ως νευρωτική συμπεριφορά. Μπορεί να ακολουθήσουν απώλεια της συνείδησης και γενικευμένοι τονικοκλονικοί σπασμοί, που μπορεί να διαρκέσουν από μερικά δευτερόλεπτα έως αρκετά λεπτά. Υποξία και υπερκαπνία εμφανίζονται ταχέως μετά τους σπασμούς, λόγω της αυξημένης μυϊκής δραστηριότητας, σε συνδυασμό με την παρεμπόδιση της αναπνοής και την πιθανή απώλεια λειτουργίας των αεραγωγών. Σε βαριάς μορφής περιπτώσεις, μπορεί να εμφανιστεί άπνοια. Η οξέωση, η υπερκαλιαιμία και η υποξία αυξάνουν και επεκτείνουν τις τοξικές επιδράσεις των τοπικών αναισθητικών.

Η αποκατάσταση οφείλεται στην ανακατανομή του τοπικού αναισθητικού φαρμακευτικού προϊόντος από το κεντρικό νευρικό σύστημα και τον επακόλουθο μεταβολισμό και την αποβολή του. Η αποκατάσταση μπορεί να είναι ταχεία, εκτός και αν έχουν ενεθεί μεγάλες ποσότητες βουπιβακαΐνης.

Τοξικότητα στο καρδιαγγειακό σύστημα

Σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να παρατηρηθεί τοξικότητα στο καρδιαγγειακό σύστημα και, σε γενικές γραμμές, προηγούνται σημεία τοξικότητας στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Σε ασθενείς υπό βαριά καταστολή ή οι οποίοι λαμβάνουν γενικό αναισθητικό, μπορεί να απουσιάζουν τα πρόδρομα συμπτώματα στο ΚΝΣ. Υπόταση, βραδυκαρδία, αρρυθμία, ακόμα και καρδιακή ανακοπή μπορεί να λάβουν χώρα ως αποτέλεσμα υψηλών συστηματικών συγκεντρώσεων τοπικών αναισθητικών, αλλά σε σπάνιες περιπτώσεις, καρδιακή ανακοπή έχει λάβει χώρα χωρίς πρόδρομες επιδράσεις στο ΚΝΣ.

Αντιμετώπιση της οξείας τοξικότητας

Εφόσον εμφανιστούν σημεία οξείας συστηματικής τοξικότητας, η χορήγηση του Zynrelef θα πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Με την εμφάνιση του πρώτου σημείου τοξικότητας, θα πρέπει να χορηγείται οξυγόνο.

Το πρώτο βήμα στη διαχείριση των σπασμών, καθώς και επί αερισμού ή άπνοιας, συνίσταται στην άμεση διασφάλιση της διατήρησης της βατότητας του αεραγωγού και στον υποβοηθούμενο ή τον ελεγχόμενο αερισμό με οξυγόνο και ένα σύστημα χορήγησης που επιτρέπει την άμεση θετική πίεση του αεραγωγού με μάσκα. Αμέσως μετά τη λήψη αυτών των μέτρων αερισμού, θα πρέπει να αξιολογείται η επάρκεια της κυκλοφορίας, λαμβάνοντας υπόψη ότι, όταν χορηγούνται ενδοφλεβίως, τα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των σπασμών ορισμένες φορές καταστέλλουν την κυκλοφορία. Σε περίπτωση που οι σπασμοί εμμένουν παρά την επαρκή αναπνευστική υποστήριξη και, εφόσον το επιτρέπει η κατάσταση της κυκλοφορίας, μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως σε μικρές προσαυξήσεις ένα υπερβραχείας δράσης βαρβιτουρικό (όπως θειοπεντάλη ή θειαμυλάλη) ή μια βενζοδιαζεπίνη (όπως η διαζεπάμη). Πριν από τη χρήση των αναισθητικών, ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να είναι εξοικειωμένος με αυτά τα αντισπασμωδικά φαρμακευτικά προϊόντα. Η υποστηρικτική θεραπεία της κυκλοφορικής καταστολής μπορεί να απαιτεί τη χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών και, όταν απαιτείται, ενός αγγειοσυσπαστικού όπως υπαγορευεται από την κλινική κατάσταση (όπως εφεδρίνη για την ενίσχυση της μυοκαρδιακής συσταλτικής ισχύος).

Αν δεν αντιμετωπιστούν αμέσως, τόσο οι σπασμοί όσο και η καρδιαγγειακή καταστολή μπορούν να οδηγήσουν σε υποξία, οξέωση, βραδυκαρδία, αρρυθμίες και καρδιακή ανακοπή. Σε περίπτωση καρδιακής ανακοπής, θα πρέπει να λαμβάνονται τα τυπικά μέτρα καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης.

Η ενδοτραχειακή διασωλήνωση, η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων και τεχνικών με τις οποίες είναι εξοικειωμένος ο κλινικός ιατρός μπορεί να ενδείκνυνται μετά την αρχική χορήγηση οξυγόνου μέσω μάσκας, εφόσον υπάρξει δυσκολία στη διατήρηση της βατότητας του αεραγωγού ή εφόσον ενδείκνυται παρατεταμένη αναπνευστική υποστήριξη (υποβοηθούμενη ή ελεγχόμενη).

Μελοξικάμη

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την υπερδοσολογία της μελοξικάμης.

Τα συμπτώματα μετά την οξεία υπερδοσολογία ΜΣΑΦ περιορίζονται συνήθως στον λήθαργο, την υπνηλία, τη ναυτία, τον έμετο και το επιγαστρικό άλγος, τα οποία είναι συνήθως αναστρέψιμα με υποστηρικτική φροντίδα. Μπορεί να υπάρξει γαστρεντερική αιμορραγία. Μετά από υπερδοσολογία, μπορεί να εμφανιστούν αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις.

Έπειτα από υπερδοσολογία του Zynrelef, η διαχείριση των ασθενών θα πρέπει να γίνεται με συμπτωματική και υποστηρικτική φροντίδα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναισθητικά, Τοπικά αναισθητικά φάρμακα (αμίδια), κωδικός ATC: δεν έχει ακόμα ορισθεί

Μηχανισμός δράσης

Το Zynrelef είναι ένας σταθερής δόσης, παρατεταμένης αποδέσμευσης συνδυασμός βουπιβακαΐνης και μελοξικάμης. Για περίπου 72 ώρες μετά την εφαρμογή του στη χειρουργική θέση, το Zynrelef απελευθερώνει βουπιβακαΐνη και μελοξικάμη οι οποίες, στη συνέχεια, απορροφώνται στους περιβάλλοντες ιστούς. Η μελοξικάμη θεωρείται ότι ελέγχει τη φλεγμονή στους ιστούς, ομαλοποιώντας με αυτόν τον τρόπο το pH και ενισχύοντας την επίδραση της βουπιβακαΐνης, οδηγώντας σε μια αύξηση της αναλγησίας.

Η βουπιβακαΐνη είναι ένα αμιδικού τύπου τοπικό αναισθητικό με αναισθητικές και αναλγητικές επιδράσεις. Σε υψηλές δόσεις, προκαλεί χειρουργική αναισθησία, ενώ σε χαμηλότερες δόσεις προκαλεί αισθητικό αποκλεισμό (αναλγησία) με λιγότερο έντονο κινητικό αποκλεισμό.

Η μελοξικάμη είναι ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ) της οικογένειας των οξικαμών, με αντιφλεγμονώδεις, αναλγητικές και αντιπυρετικές ιδιότητες. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της παραμένει άγνωστος. Η μελοξικάμη αναστέλλει τη βιοσύνθεση των προσταγλανδινών, οι οποίες αποτελούν γνωστούς φλεγμονώδεις μεσολαβητές.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Βουπιβακαΐνη

Η βουπιβακαΐνη, προκαλεί αναστρέψιμο αποκλεισμό της μετάδοσης των ερεθισμάτων κατά μήκος των νευρικών ινών, αποτρέποντας την προς τα έξω μετακίνηση των ιόντων νατρίου μέσω της κυτταρικής μεμβράνης των νευρικών ινών. Οι διάλυτοι νατρίου της νευρικής μεμβράνης θεωρούνται υποδοχέας για τα μόρια των τοπικών αναισθητικών.

Τα τοπικά αναισθητικά μπορεί να έχουν παρόμοιες επιδράσεις σε άλλες διεγερσιμες μεμβράνες, π.χ. στον εγκέφαλο και στο μυοκάρδιο. Αν υπερβολικές ποσότητες της δραστικής ουσίας φτάσουν στη συστηματική κυκλοφορία, ενδέχεται να εμφανιστούν συμπτώματα και σημεία τοξικότητας, προερχόμενα από το κεντρικό νευρικό και το καρδιαγγειακό σύστημα.

Η τοξικότητα στο κεντρικό νευρικό σύστημα (βλ. παράγραφο 4.9) συνήθως προηγείται των επιδράσεων στο καρδιαγγειακό, καθώς η τοξικότητα στο κεντρικό νευρικό σύστημα λαμβάνει χώρα σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Οι άμεσες επιδράσεις των τοπικών αναισθητικών στην καρδιά περιλαμβάνουν βραδεία ταχύτητα αγωγής, αρνητική ινότροπη δράση και, εν τέλει, καρδιακή ανακοπή.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

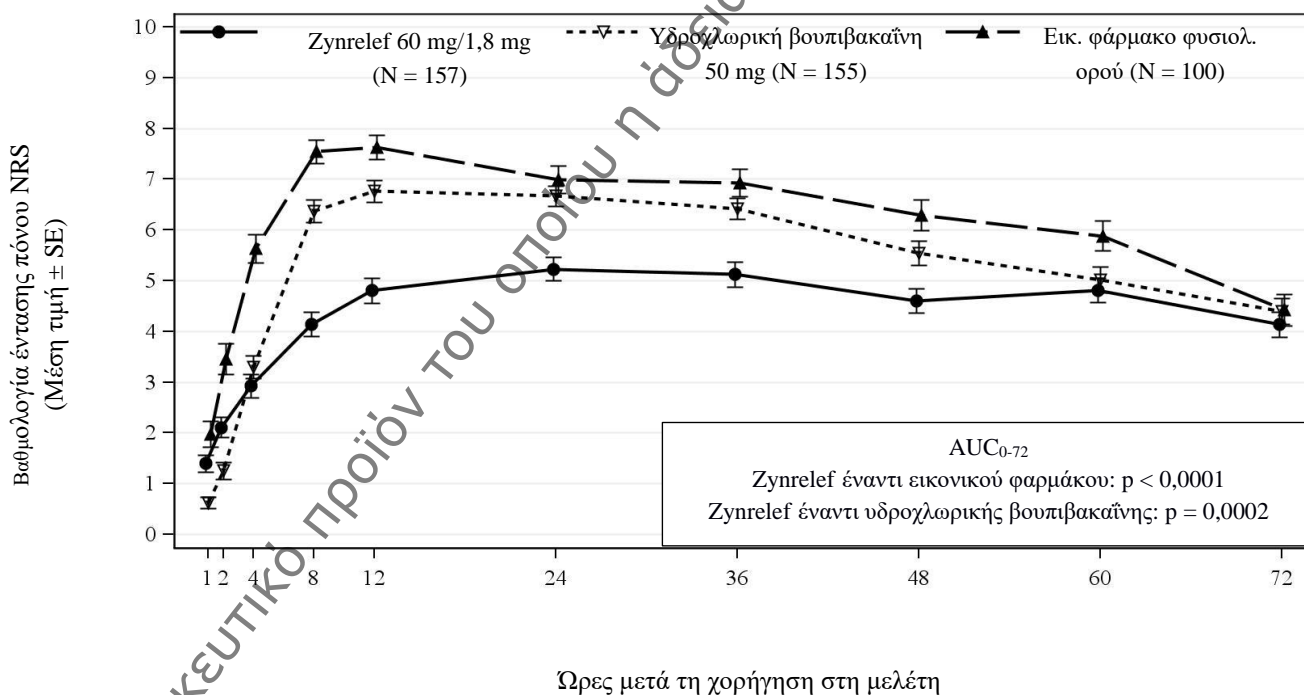
Η αποτελεσματικότητα του Zynrelef αξιολογήθηκε σε 2 πολυκεντρικές, διπλά τυφλές, παράλληλων ομάδων, ελεγχόμενες με ενεργό και εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές.

Μελέτη 301 (Τυλεκτομή)

Συνολικά 412 ασθενείς που υποβάλλονταν σε ετερόπλευρη τυλεκτομή με οστεοτομία και καθήλωση με αποκλεισμό τύπου Mayo με λιδοκαΐνη τυχαιοποιήθηκαν σε 1 από τις εξής 3 ομάδες θεραπείας με αναλογία 3:3:2 (αντίστοιχα): Zynrelef 60 mg/1,8 mg, υδροχλωρική βουπιβακαΐνη 50 mg ή εικονικό φάρμακο φυσιολογικού ορού. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 47 έτη (εύρος από 18 έως 77 ετών) και οι ασθενείς ήταν κατά κύριο λόγο γυναίκες (86%). Το Zynrelef εφαρμόστηκε απευθείας στη χειρουργική θέση κατά το τέλος της επέμβασης, μετά τον τελικό καταιονισμό και τη σχετική αναρρόφηση, αλλά πριν από τη σύγκλειση. Η υδροχλωρική βουπιβακαΐνη και το εικονικό φάρμακο φυσιολογικού ορού χορηγήθηκαν με ένεση και ενστάλαξη, αντίστοιχα. Η ένταση του πόνου βαθμολογούνταν από τους ασθενείς σε μια αριθμητική κλίμακα (numeric rating scale, NRS) από το 0 έως το 10 έως τις 72 ώρες μετά τη δόση. Μετεγχειρητικά δεν είχε προγραμματιστεί κανένα σχήμα αναλγητικών φαρμάκων. Ωστόσο, οι ασθενείς επιτρεπόταν να λάβουν φαρμακευτικά προϊόντα διάσωσης κατά περίπτωση (10 mg οξυκοδόνης από του στόματος κάθε 4 ώρες, 10 mg ΕΦ μορφίνης κάθε 2 ώρες ή/και 1.000 mg παρακεταμόλης από του στόματος κάθε 6 ώρες).

Τα αποτελέσματα για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο και για το σύνολο των 4 κύριων δευτερευόντων καταληκτικών σημείων ήταν θετικά. Το Zynrelef μείωσε σημαντικά τη μέση AUC των βαθμολογιών έντασης πόνου NRS-A με δραστηριότητα έως τις 72 ώρες μετεγχειρητικά σε σύγκριση με αμφότερα το εικονικό φάρμακο φυσιολογικού ορού (πρωτεύον καταληκτικό σημείο) και την υδροχλωρική βουπιβακαΐνη (Εικόνα 1). Επίσης, το Zynrelef μείωσε σημαντικά την κατανάλωση οπιοειδών και αύξησε σημαντικά την αναλογία των συμμετεχόντων που μετεγχειρητικά δεν χρειάστηκαν κανένα οπιοειδές φάρμακο διάσωσης (ήταν «καλεύθεροι οπιοειδών») (Πίνακας 2).

Εικόνα 1: Μέση ένταση πόνου εντός διαστήματος 72 ωρών στη Μελέτη 301 (τυλεκτομή)



Πίνακας 2: Χρήση οπιοειδών εντός διαστήματος 72 ωρών στη Μελέτη 301 (τυλεκτομή)

		Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 157)	Υδροχλωρική βουπιβακαΐνη 50 mg (N = 155)	Εικ. φάρμακο φυσιολ. ορού (N = 100)
Συνολική κατανάλωση οπιοειδών^α 0-72 ώρες	Διάμεση τιμή	13	18	25
	Τιμή p έναντι εικ. φαρμάκου φυσιολ. ορού	< 0,0001		
	Τιμή p έναντι υδροχλωρικής βουπιβακαΐνης	0,0022		
Ελεύθεροι οπιοειδών 0-72 ώρες	n (%)	45 (29%)	17 (11%)	2 (2%)
	Τιμή p έναντι εικ. φαρμάκου φυσιολ. ορού	< 0,0001		
	Τιμή p έναντι υδροχλωρικής βουπιβακαΐνης	0,0001		

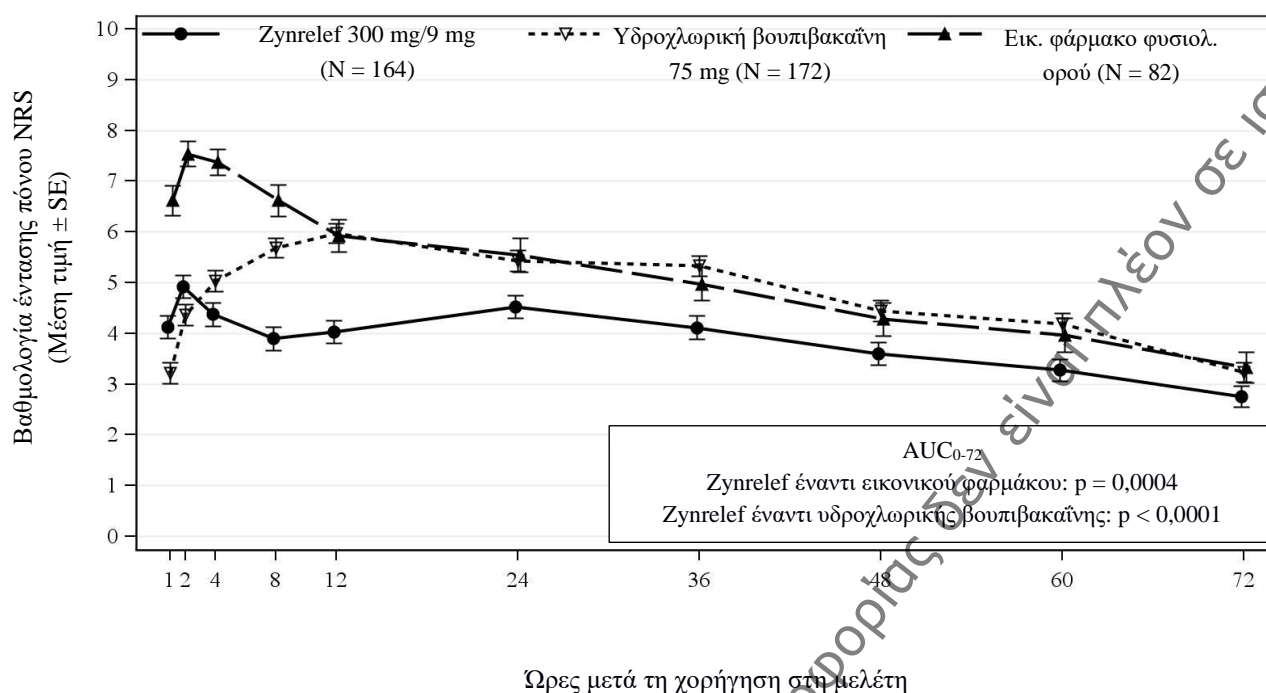
^α Σε ισοδύναμα χιλιοστόγραμμα ενδοφλέβιας μορφίνης (ΕΦ ΜΜΕ).

Μελέτη 302 (αποκατάσταση βουβωνοκήλης)

Συνολικά 418 ασθενείς που υποβάλλονταν σε ανοικτή αποκατάσταση βουβωνοκήλης με πλέγμα υπό γενική αναισθησία τυχαιοποιήθηκαν σε 1 από τις εξής 3 ομάδες θεραπείας με αναλογία 2:2:1 (αντίστοιχα): Zynrelef 300 mg/9 mg, υδροχλωρική βουπιβακαΐνη 75 mg ή εικονικό φάρμακο φυσιολογικού ορού. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 49 έτη (εύρος από 18 έως 83 ετών) και οι ασθενείς ήταν κατά κύριο λόγο άνδρες (94%). Το Zynrelef εφαρμόστηκε απευθείας στη χειρουργική θέση κατά το τέλος της επέμβασης, μετά από κατατονισμό και αναρρόφηση σε κάθε στρώμα της περιτονίας, αλλά πριν από τη σύγκλειση. Η υδροχλωρική βουπιβακαΐνη και το εικονικό φάρμακο φυσιολογικού ορού χορηγήθηκαν με ένεση και ενστάλαξη, αντίστοιχα. Η ένταση του πόνου βαθμολογούνταν από τους ασθενείς σε μια NRS από το 0 έως το 10 έως τις 72 ώρες μετά τη δόση. Μετεγχειρητικά δεν είχε προγραμματιστεί κανένα σχήμα αναλγητικών φαρμάκων. Ωστόσο, οι ασθενείς επιτρέπεται να λάβουν φαρμακευτικό προϊόν διάσωσης κατά περίπτωση (10 mg οξυκοδόνης από του στόματος κάθε 4 ώρες, 10 mg ΕΦ μορφίνης κάθε 2 ώρες ή/και 1.000 mg παρακεταμόλης από του στόματος κάθε 6 ώρες).

Τα αποτελέσματα για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο και για το σύνολο των 4 κύριων δευτερευόντων καταληκτικών σημείων ήταν θετικά. Το Zynrelef μείωσε σημαντικά τη μέση AUC στις βαθμολογίες έντασης πόνου NRS-A με δραστηριότητα έως τις 72 ώρες μετεγχειρητικά σε σύγκριση με αμφότερα το εικονικό φάρμακο φυσιολογικού ορού (πρωτεύον καταληκτικό σημείο) και την υδροχλωρική βουπιβακαΐνη (Εικόνα 2). Επίσης, το Zynrelef μείωσε σημαντικά την κατανάλωση οπιοειδών και αύξησε σημαντικά την αναλογία των συμμετεχόντων που ήταν «ελεύθεροι οπιοειδών» (Πίνακας 3).

Εικόνα 2: Μέση ένταση πόνου (NRS) εντός διαστήματος 72 ωρών στη Μελέτη 302 (αποκατάσταση κήλης)



Πίνακας 3: Χρήση οπιοειδών εντός διαστήματος 72 ωρών στη Μελέτη 302 (αποκατάσταση κήλης)

		Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 164)	Υδροχλωρική βουπιβακαΐνη 75 mg (N = 172)	Εικ. φάρμακο φυσιολ. ορού (N = 82)
Συνολική κατανάλωση οπιοειδών^a 0-72 ώρες	Διάμεση τιμή	0	7	11
	Τιμή p έναντι εικ. φαρμάκου φυσιολ. ορού	0,0001		
	Τιμή p έναντι υδροχλωρικής βουπιβακαΐνης	0,0240		
Ελεύθεροι οπιοειδών 0-72 ώρες	n (%)	84 (51%)	69 (40%)	18 (22%)
	Τιμή p έναντι εικ. φαρμάκου φυσιολ. ορού	< 0,0001		
	Τιμή p έναντι υδροχλωρικής βουπιβακαΐνης	0,0486		

^a Σε ισοδύναμα χιλιοστόγραμμα ενδοφλέβιας μορφίνης (ΕΦ ΜΜΕ).

Χειρουργικές επεμβάσεις που δεν αξιολογήθηκαν με το Zynrelef

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια δεν έχουν τεκμηριωθεί σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις, συμπεριλαμβανομένων των κοιλιακών, των αγγειακών και των θωρακικών χειρουργικών επεμβάσεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Zynrelef σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού

πληθυσμού στη θεραπεία του οξέος μετεγχειρητικού άλγους (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η τοπική εφαρμογή του Zynrelef στη χειρουργική θέση οδηγεί σε ανιχνεύσιμα συστηματικά επίπεδα της βουπιβακαΐνης στο πλάσμα έως τις 72 ώρες και της μελοξικάμης έως τις 120 ώρες. Τα συστηματικά επίπεδα της βουπιβακαΐνης στο πλάσμα έπειτα από την εφαρμογή του Zynrelef συσχετίζονται με την αποτελεσματικότητα.

Απορρόφηση

Το Zynrelef είναι ένα παρατεταμένης αποδέσμευσης σκεύασμα βουπιβακαΐνης και μελοξικάμης το οποίο χρησιμοποιεί ένα βασικό σε πολυμερές σύστημα χορήγησης φαρμάκου. Έπειτα από εφαρμογή εφάπαξ δόσης του Zynrelef, η βουπιβακαΐνη και η μελοξικάμη απελευθερώνονται ταυτόχρονα από το πολυμερές για περίπου 3 ημέρες.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της βουπιβακαΐνης και της μελοξικάμης από το Zynrelef αξιολογήθηκαν έπειτα από πολλαπλές χειρουργικές επεμβάσεις.

Στον Πίνακα 4 παρέχονται περιγραφικά στατιστικά στοιχεία των φαρμακοκινητικών παραμέτρων αντιπροσωπευτικών δόσεων του Zynrelef σε κάθε μελέτη.

Πίνακας 4: Σύνοψη των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της βουπιβακαΐνης και της μελοξικάμης έπειτα από τη χορήγηση εφάπαξ δόσεων του Zynrelef

Δραστική ουσία	Παράμετρος	Τυλεκτομή: Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 17)	Αποκατάσταση κήλης: Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 16)
Βουπιβακαΐνη	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)
Μελοξικάμη	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 (ΔΥ ^a)

AUC = περιοχή κάτω από την καμπύλη, ΔΥ = δεν υπολογίστηκε.

Σημείωση: Αριθμητικός μέσος όρος (τυπική απόκλιση) εκτός της t_{max} όπου είναι η διάμεση τιμή (εύρος). Οι δόσεις του Zynrelef εμφανίζονται ως δόση βουπιβακαΐνης (mg)/δόση μελοξικάμης (mg).

^a Η φάση τελικής αποβολής δεν καταγράφηκε σε επαρκή αριθμό ασθενών. Η SD δεν υπολογίστηκε.

Κατανομή

Αφού η βουπιβακαΐνη και η μελοξικάμη απελευθερωθούν από το Zynrelef και απορροφηθούν συστηματικά, η κατανομή της βουπιβακαΐνης και της μελοξικάμης αναμένεται να είναι η ίδια όπως με οποιοδήποτε διάλυμα υδροχλωρικής βουπιβακαΐνης ή από του στόματος σκεύασμα μελοξικάμης.

Βουπιβακαΐνη

Η βουπιβακαΐνη έχει ολική κάθαρση πλάσματος 0,58 l/min, όγκο κατανομής σε σταθερή κατάσταση 73 l και ενδιάμεση αναλογία ηπατικής απομάκρυνσης 0,38 έπειτα από ΕΦ χορήγηση. Δεσμεύεται κυρίως στην α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη με 96% δέσμευση στις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Μελοξικάμη

Η μελοξικάμη δεσμεύεται πολύ ισχυρά στις πρωτεΐνες του πλάσματος, ουσιαστικά στη λευκωματίνη (99%). Η μελοξικάμη διεισδύει στο αρθρικό υγρό με συγκεντρώσεις περίπου στο ήμισυ αυτών του πλάσματος. Ο όγκος κατανομής είναι χαμηλός, κατά μέσο όρο 11 l. Η διατομική διακύμανση είναι της τάξης του 30–40%.

Βιομετασχηματισμός

Βουπιβακαΐνη

Η βουπιβακαΐνη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ, κατά κύριο λόγο μέσω αρωματικής υδροξυλίωσης σε 4-υδροξυ-βουπιβακαΐνη και N-απαλκυλίωση σε πιπεκολοξυλιδίδη (PPX), αμφότερες μεσολαβούμενες από το κυτόχρωμα P450 (CYP) 3A4. Οι συγκεντρώσεις της PPX και της 4-υδροξυ-βουπιβακαΐνης στο πλάσμα έπειτα από χορήγηση βουπιβακαΐνης είναι χαμηλές συγκριτικά με το μητρικό φαρμακευτικό προϊόν. Οι μεταβολίτες έχουν φαρμακολογική δράση μικρότερη από αυτήν της βουπιβακαΐνης.

Μελοξικάμη

Η μελοξικάμη υφίσταται εκτενή ηπατική βιομετατροπή. Τέσσερις διαφορετικοί μεταβολίτες της μελοξικάμης εντοπίστηκαν στα ούρα, οι οποίοι είναι στο σύνολό τους φαρμακοδυναμικά ανενεργοί. Ο κύριος μεταβολίτης, η 5'καρβοξυμελοξικάμη (60% της δόσης), σχηματίζεται από την οξείδωση ενός ενδιάμεσου μεταβολίτη, της 5'υδροξυμεθυλομελοξικάμης, η οποία εκκρίνεται επίσης σε μικρότερο βαθμό (9% της δόσης). Μελέτες in vitro υποδεικνύουν ότι το CYP2C9 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε αυτήν τη μεταβολική οδό, με μικρή συμβολή του ισοενζύμου CYP3A4. Η δράση υπεροξειδάσης του ασθενούς ευθύνεται κατά πάσα πιθανότητα για τους άλλους δύο μεταβολίτες, οι οποίοι αντιστοιχούν στο 16% και το 4% της χορηγούμενης δόσης αντίστοιχα.

Αποβολή

Αφού η βουπιβακαΐνη και η μελοξικάμη απελευθερωθούν από το Zynrelef και απορροφηθούν συστηματικά, η απέκκρισή τους αναμένεται να είναι η ίδια όπως με άλλα σκευάσματα διαλυμάτων υδροχλωρικής βουπιβακαΐνης ή από του στόματος σκευάσματα μελοξικάμης.

Βουπιβακαΐνη

Περίπου το 1% της βουπιβακαΐνης απεκκρίνεται στα ούρα ως αμετάβλητο φάρμακο εντός 24 ωρών και περίπου το 5% ως PPX. Ο μέσος φαινόμενος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) της βουπιβακαΐνης από το Zynrelef είναι περίπου 14 έως 15 ώρες.

Μελοξικάμη

Η μελοξικάμη απεκκρίνεται κατά κύριο λόγο με τη μορφή μεταβολιτών και ανευρίσκεται εξίσου στα ούρα και στα κόπρανα. Διπλάσιο από το 5% της ημερήσιας δόσης απεκκρίνεται αμετάβλητο στα κόπρανα, ενώ μόνο ίχνη της μητρικής ουσίας απεκκρίνονται στα ούρα. Ο μέσος φαινόμενος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) της μελοξικάμης από το Zynrelef είναι περίπου 22 έως 25 ώρες. Η ολική κάθαρση πλάσματος είναι κατά μέσο όρο 8 ml/min.

Ειδικοί πληθυσμοί

Αφού η βουπιβακαΐνη και η μελοξικάμη απελευθερωθούν από το Zynrelef και απορροφηθούν συστηματικά, οι επιδράσεις ηπατικής και νεφρικής δυσλειτουργίας αναμένεται να είναι οι ίδιες όπως με άλλα σκευάσματα βουπιβακαΐνης και μελοξικάμης.

Ηπατική/νεφρική δυσλειτουργία

Η κάθαρση της βουπιβακαΐνης οφείλεται σχεδόν εξ ολοκλήρου στον ηπατικό μεταβολισμό και είναι πιο ευαίσθητη στις μεταβολές της ενδογενούς λειτουργίας των ηπατικών ενζύμων απ' ό,τι στην ηπατική αιμάτωση.

Ούτε η ηπατική, ούτε και η ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν επηρεάζουν ουσιαστικά τη φαρμακοκινητική της μελοξικάμης. Στη σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, η αύξηση του όγκου κατανομής

μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερες συγκεντρώσεις ελεύθερης μελοξικάμης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Ηλικιωμένοι

Έπειτα από χορήγηση από του στόματος μελοξικάμης, η μέση κάθαρση πλάσματος σε σταθερή κατάσταση στους ηλικιωμένους ασθενείς ήταν ελαφρώς χαμηλότερη απ' ό,τι η αναφερόμενη για τους νεότερους ασθενείς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα για το Zynrelef, τη βουπιβακαΐνη ή τη μελοξικάμη δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες γενικής τοξικότητας και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

Δεν έχουν παρατηρηθεί ενδείξεις μεταλλαξιγόνου δράσης της μελοξικάμης, είτε *in vitro* είτε *in vivo*. Δεν έχει διαπιστωθεί κίνδυνος καρκινογένεσης για τη μελοξικάμη σε αρουραίους και ποντίκια σε δόσεις πολύ υψηλότερες από τις κλινικά χρησιμοποιούμενες. Δεν έχουν διενεργηθεί μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση της ενδεχόμενης μεταλλαξιγόνου και καρκινογόνου δράσης του Zynrelef και της βουπιβακαΐνης.

Η βουπιβακαΐνη διαπερνά τον πλακούντα. Σε μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα, παρατηρήθηκε μειωμένη επιβίωση των απογόνων αρουραίων, ενώ εμβρυοθνησιμότητα παρατηρήθηκε σε κουνέλια σε δόσεις της βουπιβακαΐνης που υπερέβαιναν κατά 1,9 ή 2,1 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση του Zynrelef στον άνθρωπο (βάσει της επιφάνειας σώματος με χρήση της μέγιστης ημερήσιας έκθεσης σε ένα άτομο βάρους 60 kg). Μια μελέτη της βουπιβακαΐνης σε πιθήκους ρέζους, υπέδειξε μεταβολή της μεταγεννητικής συμπεριφοράς έπειτα από έκθεση στη βουπιβακαΐνη κατά τον τοκετό.

Μελέτες της αναπαραγωγικής ικανότητας με από του στόματος χορήγηση της μελοξικάμης σε αρουραίους έχουν δείξει μείωση των ωορρηξιών και αναστολή των εμφυτεύσεων, καθώς και εμβρυοτοξικές επιδράσεις (αύξηση της εμβρυϊκής απορρόφησης) σε τοξικά για τη μητέρα δοσολογικά επίπεδα του 1 mg/kg και υψηλότερα. Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή αρουραίων και κουνελιών δεν αποκάλυψαν τερατογένεση με από του στόματος δόσεις έως και 4 mg/kg στους αρουραίους και 80 mg/kg στα κουνέλια. Αυτά τα επίπεδα μη παρατηρούμενης επίδρασης υπερέβαιναν τη μέγιστη ημερήσια έκθεση στη μελοξικάμη στο Zynrelef κατά 7,4 και 295 φορές (βάσει της επιφάνειας σώματος με χρήση της μέγιστης ημερήσιας έκθεσης σε ένα άτομο βάρους 60 kg). Έχουν περιγραφεί εμβρυοτοξικές επιδράσεις κατά το τέλος της κυοφορίας, κοινές για όλους τους αναστολείς της σύνθεσης προσταγλανδινών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

DETOSU/τριαθυλενογλυκόλη/συμπολυμερές τριαθυλενογλυκόλης πολυγλυκολιδίου

Τριακετίνη

Διμεθυλοσουλφοξείδιο

Μηλείνικό οξύ

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με νερό, διάλυμα χλωριούχου νατρίου ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, καθώς το προϊόν θα γίνει ιδιαίτερα παχύρρευστο και δύσκολο να χορηγηθεί.

Το Zynrelef δεν θα πρέπει να έρχεται σε επαφή με διάλυμα ιωδιούχου ποβιδόνης.

6.3 Διάρκεια ζωής

60 mg/1,8 mg βουπιβακαΐνης/μελοξικάμης: 2 χρόνια
200 mg/6 mg βουπιβακαΐνης/μελοξικάμης: 3 χρόνια
400 mg/12 mg βουπιβακαΐνης/μελοξικάμης: 3 χρόνια
Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα: άμεση χρήση.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.
Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν θα πρέπει να προετοιμάζεται μόνο αμέσως πριν από τη χρήση.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

60 mg βουπιβακαΐνης/1,8 mg μελοξικάμης

Ένα φιαλίδιο των 10 ml από γυαλί τύπου I, 1 αεριζόμενη ακίδα φιαλιδίου, μία σύριγγα των 3 ml τύπου Luer lock και 1 εφαρμογέας τύπου Luer lock.

200 mg βουπιβακαΐνης/6 mg μελοξικάμης

Ένα φιαλίδιο των 10 ml από γυαλί τύπου I, 1 αεριζόμενη ακίδα φιαλιδίου, μία σύριγγα των 12 ml τύπου Luer lock και 1 εφαρμογέας τύπου Luer lock.

400 mg βουπιβακαΐνης/12 mg μελοξικάμης

Ένα φιαλίδιο των 20 ml από γυαλί τύπου I, 1 αεριζόμενη ακίδα φιαλιδίου, δύο σύριγγες των 12 ml τύπου Luer lock και 2 εφαρμογείς τύπου Luer lock.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο διαυγές διάλυμα χωρίς σωματίδια.

Το διάλυμα προορίζεται για μία μόνο χρήση. Τυχόν αχρησιμοποίητο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται.

Το εξωτερικό του φιαλιδίου του Zynrelef δεν είναι αποστειρωμένο. Θα πρέπει να εφαρμόζεται αυστηρά άσηπτη τεχνική καθ' όλη τη διάρκεια χειρισμού του φαρμακευτικού προϊόντος, ώστε να παραμείνει ελεύθερο μικροβιακής μόλυνσης. Για την προετοιμασία στη χειρουργική αίθουσα, συνιστάται το προϊόν αυτό να προετοιμάζεται από μια ομάδα 2 ατόμων.

Το Zynrelef είναι ένα παχύρρευστο διάλυμα το οποίο θα πρέπει να προετοιμάζεται και να χορηγείται μόνο με τα στοιχεία που παρέχονται στη συσκευασία διαδικασίας του Zynrelef.

Ανατρέξτε στις οδηγίες χρήσης για τους επαγγελματίες υγείας οι οποίες παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24 Σεπτεμβρίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Η

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποιοδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml διάλυμα παρατεταμένης αποδέσμευσης για τραύματα βουπιβακαΐνη/μελοξικάμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 29,25 mg βουπιβακαΐνης και 0,88 mg μελοξικάμης.

Κάθε φιαλίδιο χορηγεί δόση 60 mg/1,8 mg βουπιβακαΐνης/μελοξικάμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: DETOSU/τριαιθυλενογλυκόλη/συμπολυμερές τριαιθυλενογλυκόλης πολυγλυκολιδίου, τριακετίνη, διμεθυλοσουλφοξειδίο, μηλεϊνικό οξύ.

Για περαιτέρω πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα παρατεταμένης αποδέσμευσης για τραύματα

1 x φιαλίδιο των 10 ml, 1 αεριζόμενη ακίδα φιαλιδίου, 1 σύριγγα τύπου Luer lock και 1 εφαρμογέας τύπου Luer lock.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ενδοβλαβική χρήση.

Για μία μόνο χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.
Προετοιμάζετε αμέσως πριν από τη χρήση.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1478/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κώδικα.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml διάλυμα παρατεταμένης αποδέσμευσης για τραύματα
βουπιβακαΐνη/μελοξικάμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 29,25 mg βουπιβακαΐνης και 0,88 mg μελοξικάμης.

Κάθε φιαλίδιο χορηγεί δόση 60 mg/1,8 mg βουπιβακαΐνης/μελοξικάμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα παρατεταμένης αποδέσμευσης για τραύματα
1 x φιαλίδιο των 10 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοβλαβική χρήση.
Για μία μόνο χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.
Προετοιμάζετε αμέσως πριν από τη χρήση.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Heron Therapeutics, B.V.

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1478/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml διάλυμα παρατεταμένης αποδέσμευσης για τραύματα
βουπιβακαΐνη/μελοξικάμη
Ενδοβλαβική χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

60 mg/1,8 mg/δόση

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zynrelef (200 mg+ 6 mg) / 7 ml διάλυμα παρατεταμένης αποδέσμευσης για τραύματα βουπιβακαΐνη/μελοξικάμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 29,25 mg βουπιβακαΐνης και 0,88 mg μελοξικάμης.

Κάθε φιαλίδιο χορηγεί δόση 200 mg/6 mg βουπιβακαΐνης/μελοξικάμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: DETOSU/τριαιθυλενογλυκόλη/συμπολυμερές τριαιθυλενογλυκόλης πολυγλυκολιδίου, τριακετίνη, διμεθυλοσουλφοξείδιο και μηλεϊνικό οξύ.

Για περαιτέρω πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα παρατεταμένης αποδέσμευσης για τραύματα

1 x φιαλίδιο των 10 ml, 1 αεριζόμενη ακίδα φιαλιδίου, 1 σύριγγα τύπου Luer lock και 1 εφαρμογέας τύπου Luer lock.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ενδοβλαβική χρήση.

Για μία μόνο χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.
Προετοιμάζετε αμέσως πριν από τη χρήση.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1478/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κώδικα.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml διάλυμα παρατεταμένης αποδέσμευσης για τραύματα
βουπιβακαΐνη/μελοξικάμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 29,25 mg βουπιβακαΐνης και 0,88 mg μελοξικάμης.

Κάθε φιαλίδιο χορηγεί δόση 200 mg/6 mg βουπιβακαΐνης/μελοξικάμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα παρατεταμένης αποδέσμευσης για τραύματα
1 x φιαλίδιο των 10 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοβλαβική χρήση.
Για μία μόνο χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.
Προετοιμάζετε αμέσως πριν από τη χρήση.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Heron Therapeutics, B.V.

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1478/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml διάλυμα παρατεταμένης αποδέσμευσης για τραύματα
βουπιβακαΐνη/μελοξικάμη
Ενδοβλαβική χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

200 mg/6 mg/δόση

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml διάλυμα παρατεταμένης αποδέσμευσης για τραύματα βουπιβακαΐνη/μελοξικάμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 29,25 mg βουπιβακαΐνης και 0,88 mg μελοξικάμης.

Κάθε φιαλίδιο χορηγεί δόση 400 mg/12 mg βουπιβακαΐνης/μελοξικάμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: DETOSU/τριαιθυλενογλυκόλη/συμπολυμερές τριαιθυλενογλυκόλης πολυγλυκολιδίου, τριακετίνη, διμεθυλοσουλφοξείδιο, μηλεϊνικό οξύ.

Για περαιτέρω πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα παρατεταμένης αποδέσμευσης για τραύματα

1 x φιαλίδιο των 20 ml, 1 αεριζόμενη ακίδα φιαλιδίου, 2 σύριγγες τύπου Luer lock και 2 εφαρμογείς τύπου Luer lock.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ενδοβλαβική χρήση.

Για μία μόνο χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.
Προετοιμάζετε αμέσως πριν από τη χρήση.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1478/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κώδικα.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml διάλυμα παρατεταμένης αποδέσμευσης για τραύματα
βουπιβακαΐνη/μελοξικάμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 29,25 mg βουπιβακαΐνης και 0,88 mg μελοξικάμης.

Κάθε φιαλίδιο χορηγεί δόση 400 mg/12 mg βουπιβακαΐνης/μελοξικάμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα παρατεταμένης αποδέσμευσης για τραύματα
1 x φιαλίδιο των 20 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοβλαβική χρήση.
Για μία μόνο χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.
Προετοιμάζετε αμέσως πριν από τη χρήση.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Heron Therapeutics, B.V.

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1478/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml διάλυμα παρατεταμένης αποδέσμευσης για τραύματα
βουπιβακαΐνη/μελοξικάμη
Ενδοβλαβική χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

400 mg/12 mg/δόση

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg) / 2,3 ml διάλυμα παρατεταμένης αποδέσμευσης για τραύματα

Zynrelef (200 mg + 6 mg) / 7 ml διάλυμα παρατεταμένης αποδέσμευσης για τραύματα

Zynrelef (400 mg + 12 mg) / 14 ml διάλυμα παρατεταμένης αποδέσμευσης για τραύματα

βουπιβακαΐνη/μελοξικάμη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Zynrelef και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Zynrelef
3. Πώς θα σας χορηγηθεί το Zynrelef
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Zynrelef
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Zynrelef και ποια είναι η χρήση του

Το Zynrelef περιέχει τα φάρμακα βουπιβακαΐνη και μελοξικάμη.

- Η βουπιβακαΐνη ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται τοπικά αναισθητικά.
- Η μελοξικάμη ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).

Το Zynrelef θα εφαρμοστεί κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης από τον γιατρό σας.

Το Zynrelef χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη μείωση του πόνου από χειρουργικά τραύματα μικρού έως μεσαίου μεγέθους μετά τη χειρουργική επέμβαση.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Zynrelef

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Zynrelef:

- σε περίπτωση που βρίσκεστε στο **τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης** (30 εβδομάδες και μετά). Βλ. παράγραφο για την εγκυμοσύνη,
- σε περίπτωση **αλλεργίας** στη **βουπιβακαΐνη** ή/και τη **μελοξικάμη** ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6),
- σε περίπτωση **αλλεργίας** σε άλλα τοπικά αναισθητικά της ίδιας κατηγορίας με τη βουπιβακαΐνη (όπως **λιδοκαΐνη, μεπιβακαΐνη, πριλοκαΐνη, λεβοβουπιβακαΐνη και ροπιβακαΐνη**),
- αν έχετε ποτέ **αναπτύξει οποιοδήποτε από τα ακόλουθα αφού λάβατε ακετυλοσαλικυλικό οξύ, μια ουσία η οποία υπάρχει σε πολλά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση του πόνου και για να πέσει ο πυρετός, καθώς και για την πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων στο αίμα, ή άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα:**
 - αναπνευστικό συριγμό, σφίξιμο στο στήθος, δύσπνοια (άσθμα)
 - ρινική απόφραξη λόγω διογκώσεων του βλεννογόνου της μύτης σας (ρινικοί πολύποδες)

- δερματικά εξανθήματα/κνιδωτικό εξάνθημα (κνίδωση) ή σοβαρές δερματικές αντιδράσεις
- ξαφνικό οίδημα του δέρματος ή των βλεννογόνων, όπως οίδημα γύρω από τα μάτια, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή τον λαιμό, το οποίο πιθανώς δυσκολεύει την αναπνοή (αγγειονευρωτικό οίδημα)
- κατά τη διάρκεια **χειρουργικής επέμβασης αορτοστεφανιαίας παράκαμψης** (αορτοστεφανιαία παράκαμψη με μόσχευμα),
- αν έχετε **σοβαρής μορφής καρδιακή ανεπάρκεια**,
- αν έχετε **σοβαρής μορφής προβλήματα στο συκώτι**,
- αν έχετε **σοβαρής μορφής νεφρική ανεπάρκεια και δεν υποβάλλεστε σε αιμοκάθαρση**.

Εάν δεν είστε σίγουροι αν ισχύει οποιοδήποτε από τα παραπάνω για εσάς, απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού σας χορηγηθεί το Zynrelef.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Zynrelef:

- αν έχετε καρδιακά προβλήματα, προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή πιστεύετε ότι μπορεί να διατρέχετε κίνδυνο εμφάνισης αυτών των καταστάσεων, διότι τα φάρμακα όπως η μελοξικάμη, η οποία υπάρχει στο Zynrelef, μπορεί να συσχετίζονται με μικρό αυξημένο κίνδυνο καρδιακής προσβολής («εμφράγματος του μυοκαρδίου») ή εγκεφαλικού.
- αν είχατε ποτέ αιμορραγία από το στομάχι ή τη γαστρεντερική οδό, στομαχικό έλκος ή φλεγμονή του στομάχου (γαστρίτιδα), διότι τα φάρμακα όπως η μελοξικάμη, η οποία υπάρχει στο Zynrelef, μπορεί να επιδεινώσουν αυτές τις καταστάσεις.
- αν αναπτύξετε σημάδια δερματικών αντιδράσεων, ειδικά εντός των πρώτων εβδομάδων μετά την χειρουργική επέμβαση. Ο γιατρός σας θα παρατηρεί στενά τις δερματικές αντιδράσεις και το Zynrelef δεν πρέπει να σας χορηγηθεί ποτέ ξανά.
- αν έχετε μειωμένη νεφρική λειτουργία ή νεφροπάθεια.
- αν έχετε μειωμένη ηπατική λειτουργία ή ηπατοπάθεια.
- αν έχετε υψηλά επίπεδα καλίου στο αίμα σας (υπερκαλιαιμία).
- αν πρόκειται να υποβληθείτε σε επέμβαση επιδιόρθωσης στο κότσι του ποδιού σας διότι έχει παρατηρηθεί μειωμένη επούλωση τραύματος σε ασθενείς μετά από αυτήν την επέμβαση. Ο γιατρός σας θα πρέπει να γνωρίζει ότι πρέπει να αποφύγει τη χορήγηση υπερβολικού όγκου του Zynrelef.

Χονδρόλυση (διάσπαση του χόνδρου) έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν μετεγχειρητική ενδοαρθρική συνεχή έγχυση τοπικών αναισθητικών (ενός από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου). Ο γιατρός σας θα πρέπει να γνωρίζει ότι το Zynrelef δεν προορίζεται προς χρήση για χορήγηση μέσω της ενδοαρθρικής οδού.

Εάν δεν είστε σίγουροι αν ισχύει οποιοδήποτε από τα παραπάνω για εσάς, απευθυνθείτε στον γιατρό ή στον φαρμακοποιό σας προτού σας χορηγηθεί το Zynrelef.

Παιδιά και έφηβοι

Το Zynrelef δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Zynrelef

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό διότι το Zynrelef μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο ενεργούν ορισμένα φάρμακα.

Συγκεκριμένα, **ενημερώστε τον γιατρό** ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε/έχετε πάρει ή χρησιμοποιείτε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των ακανόνιστων καρδιακών παλμών (αρρυθμία), όπως λιδοκαΐνη και μεξιλετίνη.

Ο γιατρός σας πρέπει να γνωρίζει για αυτά τα φάρμακα, ώστε να μπορέσει να προσδιορίσει τη σωστή δόση του Zynrelef για εσάς.

Επίσης, **ενημερώστε τον γιατρό** σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- φάρμακα για τη θεραπεία καρδιακών και νεφρικών νοσημάτων (όπως αναστολείς ΜΕΑ, αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης ή βήτα αναστολείς),
- οποιοδήποτε διουρητικό φάρμακο. Ο γιατρός σας μπορεί να παρακολουθεί τη νεφρική σας λειτουργία. αν παίρνετε διουρητικά,
- λίθιο - χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση διαταραχών της διάθεσης.

Αν έχετε αμφιβολίες για οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος ή αν θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Η μελοξικάμη, ένα από τα φάρμακα που περιέχει το Zynrelef, μπορεί να δυσκολέψει τη σύλληψη παιδιού. Αν αντιμετωπίζετε δυσκολίες στη σύλληψη ή υποβάλλεστε σε διερεύνηση υπογονιμότητας, ο γιατρός σας θα αποφασίσει αν θα πρέπει να σας χορηγηθεί το Zynrelef.

Το Zynrelef δεν πρέπει να χορηγείται εάν διανύετε τους τελευταίους 3 μήνες της κύησης καθώς θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο παιδί σας ή να προκαλέσει προβλήματα στον τοκετό. Μπορεί να προκαλέσει νεφρικά και καρδιακά προβλήματα στο αγέννητο μωρό σας.

Μπορεί να επηρεάσει την αιμορραγική τάση τη δική σας ή του μωρού σας και να προκαλέσει καθυστέρηση ή επιμήκυνση του τοκετού περισσότερο από το αναμενόμενο. Το Zynrelef δεν θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών της κύησης εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο και συνιστάται από τον γιατρό σας. Εάν χρειάζεστε θεραπεία κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου ή ενώ προσπαθείτε να μείνετε έγκυος, θα πρέπει να χορηγηθεί η μικρότερη δυνατή δόση. Εάν χορηγηθεί μετά από 20 εβδομάδες κύησης, το Zynrelef μπορεί να προκαλέσει νεφρικά προβλήματα στο αγέννητο μωρό σας που μπορεί να οδηγήσουν σε χαμηλά επίπεδα του αμνιακού υγρού που περιβάλλει το μωρό (ολιγοϋδράμνιο) ή στένωση του αιμοφόρου αγγείου (αρτηριακός πόρος) στην καρδιά του μωρού. Εάν χρειάζεστε θεραπεία, ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει επιπλέον παρακολούθηση. Το Zynrelef δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Zynrelef μπορεί να έχει πολύ ήπια επίδραση στην ψυχική λειτουργία και στον συντονισμό σας, και μπορεί να επηρεάσει προσωρινά την κινητικότητα και την εγρήγορσή σας. Αφού σας χορηγηθεί το Zynrelef, δεν θα πρέπει να οδηγείτε ούτε να χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα έως ότου υποχωρήσουν αυτές οι επιδράσεις.

3. Πώς θα σας χορηγηθεί το Zynrelef

Το Zynrelef θα εφαρμοστεί κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης από τον γιατρό σας.

Ο γιατρός σας θα καθορίσει τη σωστή δόση για εσάς ανάλογα με τον τύπο της χειρουργικής επέμβασης στην οποία πρόκειται να υποβληθείτε.

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μειώσει τη δόση, αν είστε ηλικιωμένος(η).

Ο γιατρός σας θα διασφαλίσει ότι θα έχετε τη σωστή ανακούφιση από τον πόνο σε κάθε περίπτωση.

Εάν σας δοθεί μεγαλύτερη δόση του Zynrelef από την κανονική

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση υπερβολικής ποσότητας Zynrelef χρειάζονται ειδική θεραπεία και ο θεράπων γιατρός σας έχει εκπαιδευτεί στην αντιμετώπιση αυτών των καταστάσεων.

Αναζητήστε ιατρική βοήθεια το συντομότερο δυνατό, εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα πρώιμα σημεία χορήγησης υπερβολικής ποσότητας Zynrelef:

- αίσθημα ζάλης ή τάση για λιποθυμία,
- μούδιασμα των χειλιών και της περιοχής γύρω από το στόμα,
- μούδιασμα της γλώσσας,
- προβλήματα ακοής,
- προβλήματα με την όρασή σας.

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση υπερβολικής ποσότητας Zynrelef περιλαμβάνουν προβλήματα στην ομιλία, συσπάσεις των μυών σας, τρόμο, τρεμούλες, επιληπτικές κρίσεις και απώλεια της συνείδησης. Αν συμβεί οποιοδήποτε από αυτά, **αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.**

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες τις οποίες πρέπει να προσέχετε:

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Zynrelef ήταν:

Πολύ συχνές (μπορεί να εμφανιστούν σε περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- ζάλη

Συχνές (μπορεί να εμφανιστούν έως και σε 1 στους 10 ανθρώπους):

- μη φυσιολογικά αργός καρδιακός ρυθμός,
- χαμηλή αρτηριακή πίεση,
- δυσάρεστη οσμή σώματος,
- λοίμωξη του δέρματος (κυτταρίτιδα),
- μη φυσιολογική επούλωση, συμπεριλαμβανομένης της εκ νέου διάνοιξης του τραύματος, στο σημείο της χειρουργικής επέμβασης στο κότσι,
- οίδημα, κοκκινίλα, θερμότητα ή λοίμωξη στο σημείο της χειρουργικής επέμβασης,
- οίδημα στο κάτω μέρος των ποδιών ή στα χέρια,
- μεταβολή της γεύσης.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Zynrelef

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά την «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

Κανονικά, ο γιατρός σας ή το νοσοκομείο θα φυλάσσουν το Zynrelef και έχουν την ευθύνη για την ποιότητα του φαρμάκου όταν αυτό έχει ανοιχθεί αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως. Το φάρμακο θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά πριν από τη χρήση. Το διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον είναι διαυγές, ουσιαστικά ελεύθερο σωματιδίων και εφόσον ο περιέκτης δεν έχει υποστεί ζημιά. Ο γιατρός σας θα πετάξει το φάρμακο με τον κατάλληλο τρόπο.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Zynrelef

- Οι δραστικές ουσίες είναι η βουπιβακαΐνη και η μελοξικάμη. Κάθε ml διαλύματος περιέχει 29,25 mg βουπιβακαΐνης και 0,88 mg μελοξικάμης.
- Το Zynrelef διάλυμα παρατεταμένης αποδέσμευσης παρέχεται στις εξής δόσεις:
 - 60 mg/1,8 mg βουπιβακαΐνης/μελοξικάμης.
 - 200 mg/6 mg βουπιβακαΐνης/μελοξικάμης.
 - 400 mg/12 mg βουπιβακαΐνης/μελοξικάμης.
- Τα άλλα συστατικά είναι DETOSU/τριαιθυλενογλυκόλη/συμπολυμερές τριαιθυλενογλυκόλης πολυγλυκολιδίου, τριακετίνη, διμεθυλοσουλφοξείδιο και μηλεϊνικό οξύ.

Εμφάνιση του Zynrelef και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Zynrelef είναι ένα διάλυμα παρατεταμένης αποδέσμευσης για τραύματα προς ενδοβλαβική χρήση (εφαρμογή σε χειρουργική θέση). Είναι ένα διαυγές, ωχροκίτρινο έως κίτρινο διάλυμα.

Κάθε συσκευασία του Zynrelef περιέχει 1 x 10 ml ή 1 x 20 ml φιαλίδιο μίας χρήσης από γυαλί, το οποίο περιέχεται σε μεμονωμένο χάρτινο κουτί και αποστειρωμένα στοιχεία σε μεμονωμένες συσκευασίες για την προετοιμασία και τη χορήγηση.

- 60 mg βουπιβακαΐνης και 1,8 mg μελοξικάμης: ένα φιαλίδιο μίας δόσης των 10 ml, 1 αεριζόμενη ακίδα φιαλιδίου, μία σύριγγα των 3 ml τύπου Luer lock και 1 εφαρμογέας τύπου Luer lock.
- 200 mg βουπιβακαΐνης και 6 mg μελοξικάμης: ένα φιαλίδιο μίας δόσης των 10 ml, 1 αεριζόμενη ακίδα φιαλιδίου, μία σύριγγα των 12 ml τύπου Luer lock και 1 εφαρμογέας τύπου Luer lock.
- 400 mg βουπιβακαΐνης και 12 mg μελοξικάμης: ένα φιαλίδιο μίας δόσης των 20 ml, 1 αεριζόμενη ακίδα φιαλιδίου, δύο σύριγγες των 12 ml τύπου Luer lock και 2 εφαρμογείς τύπου Luer lock.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟ ZYNRELEF

1. Το Zynrelef προορίζεται μόνο για χορήγηση μίας δόσης.
2. Το Zynrelef παρέχεται ως συσκευασία διαδικασίας, το οποίο αποτελείται από ένα φιαλίδιο μίας δόσης από γυαλί και τα ακόλουθα αποστειρωμένα στοιχεία: σύριγγα(ες) τύπου Luer lock, αεριζόμενη ακίδα φιαλιδίου και εφαρμογέα(είς) τύπου Luer lock.
3. Το Zynrelef είναι ένα παχύρρευστο διάλυμα το οποίο θα πρέπει να προετοιμάζεται και να χορηγείται μόνο με τα στοιχεία που παρέχονται στη συσκευασία διαδικασίας του Zynrelef.
4. Το περιεχόμενο του φιαλιδίου του Zynrelef είναι αποστειρωμένο. Το εξωτερικό του φιαλιδίου δεν είναι αποστειρωμένο. Θα πρέπει να εφαρμόζεται αυστηρά άσηπτη τεχνική καθ' όλη τη διάρκεια χειρισμού του φαρμακευτικού προϊόντος ώστε να παραμείνει ελεύθερο μικροβιακής μόλυνσης.

Προετοιμασία

Διατίθενται οι ακόλουθες 3 συσκευασίες διαδικασίας για το Zynrelef:

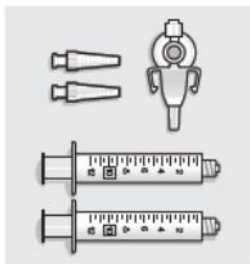
Εμφάνιση προϊόντος	Μέγεθος σύριγγας	Αριθμός σύριγγων	Όγκος προς αναρρόφηση ανά σύριγγα	Χορηγούμενος όγκος
60 mg/1,8 mg διαλύματος βουπιβακαΐνης/μελοξικάμης σε φιαλίδιο των 10 ml	3 ml	1	2,3 ml	2,0 ml
200 mg/6 mg διαλύματος βουπιβακαΐνης/μελοξικάμης σε φιαλίδιο των 10 ml	12 ml	1	7 ml	6,7 ml
400 mg/12 mg διαλύματος βουπιβακαΐνης/μελοξικάμης σε φιαλίδιο των 20 ml	12 ml	2	7 ml (συνολικά 14 ml)	13,5 ml

^a Ο όγκος που αναρροφάται περιλαμβάνει τον όγκο που περιέχεται στον εφαρμογέα Luer lock.

Οδηγίες προετοιμασίας και χορήγησης

Για την προετοιμασία στη χειρουργική αίθουσα, συνιστάται το προϊόν αυτό να προετοιμάζεται από μια ομάδα 2 ατόμων: ένα αποστειρωμένο άτομο (φαίνεται με μπλε χρώμα) και ένα μη αποστειρωμένο άτομο (φαίνεται με πράσινο χρώμα)

1. Προετοιμάστε τα στοιχεία



ΑΠΟΣΤΕΙΡΩΜΕΝΟ

Ανοίξτε όλα τα στοιχεία σε αποστειρωμένο πεδίο.
Σημείωση: Προετοιμάστε όλες τις σύριγγες που παρέχονται στη συσκευασία.
Μην αντικαθιστάτε κανένα από τα στοιχεία.

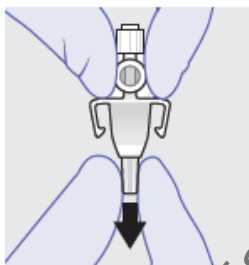
2. Προετοιμάστε το φιαλίδιο



ΜΗ ΑΠΟΣΤΕΙΡΩΜΕΝΟ

- A) Αποσπάστε το πώμα από το φιαλίδιο και τοποθετήστε το σε σταθερή μη αποστειρωμένη επιφάνεια.
- B) Καθαρίστε το διάφραγμα με πανάκι εμποτισμένο με οινόπνευμα.
- Γ) Κρατήστε το φιαλίδιο στη θέση του, ώστε το αποστειρωμένο άτομο να εισαγάγει με ασφάλεια την αεριζόμενη ακίδα φιαλιδίου.
Μην αφαιρέσετε το πώμα εισχώρησης και μην προσπαθήσετε να αδειάσετε το περιεχόμενο του φιαλιδίου.

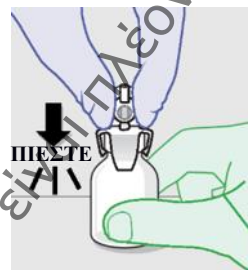
3. Αφαιρέστε το προστατευτικό θηκάρι



ΑΠΟΣΤΕΙΡΩΜΕΝΟ

- A) Αφαιρέστε το μπλε προστατευτικό θηκάρι από την αεριζόμενη ακίδα φιαλιδίου.
- B) Αφαιρέστε το πώμα Luer.

4. Προσαρτήστε την αεριζόμενη ακίδα φιαλιδίου



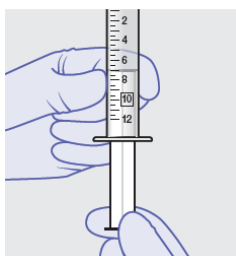
ΑΠΟΣΤΕΙΡΩΜΕΝΟ

Πιέστε την ακίδα δια μέσου του διαφράγματος του φιαλιδίου, έως ότου ασφαλίσει στη θέση της.
Κρατήστε την αεριζόμενη ακίδα φιαλιδίου από τον αυχένα του προσαρμογέα, για να διατηρήσετε τη στεριότητα της αεριζόμενης ακίδας φιαλιδίου και του αποστειρωμένου ατόμου.

ΜΗ ΑΠΟΣΤΕΙΡΩΜΕΝΟ

Κρατήστε το φιαλίδιο στη θέση του, ενώ το αποστειρωμένο άτομο προσαρτά την ακίδα.
Σημείωση: Συνιστάται αυτό να γίνεται πάνω σε σταθερή, επίπεδη επιφάνεια.

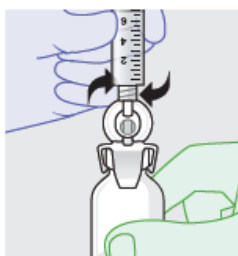
5. Προετοιμάστε τη σύριγγα



ΑΠΟΣΤΕΙΡΩΜΕΝΟ

Πληρώστε τη σύριγγα με την ίδια ποσότητα αέρα με την ποσότητα προϊόντος που σχεδιάζετε να αναρροφήσετε. Ο αέρας από τη σύριγγα θα εξωθηθεί μέσα στο φιαλίδιο στο Βήμα 7, αφού το φιαλίδιο αναποδογυριστεί και το προϊόν γεμίσει τον αυχένα του φιαλιδίου.

6. Προετοιμάστε για αναρρόφηση



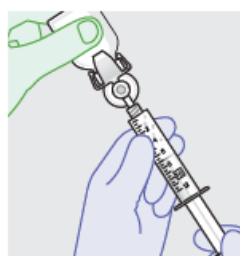
ΑΠΟΣΤΕΙΡΩΜΕΝΟ

Προσαρτήστε την γεμισμένη με αέρα σύριγγα στην αεριζόμενη ακίδα φιαλιδίου.
Σημείωση: Αποφύγετε την πίεση ή τη μετακίνηση του εμβόλου προς τα πάνω ή προς τα κάτω σε οποιοδήποτε σημείο της διαδικασίας αναρρόφησης.

ΜΗ ΑΠΟΣΤΕΙΡΩΜΕΝΟ

Κρατήστε το φιαλίδιο στη θέση του, έως ότου προσαρτηθεί η σύριγγα.

7. Αναρροφήστε το προϊόν



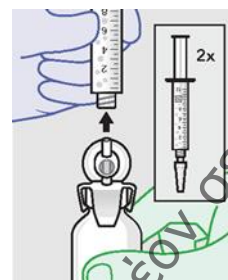
ΑΠΟΣΤΕΙΡΩΜΕΝΟ

- A) Αναποδογυρίστε το φιαλίδιο χρησιμοποιώντας τη σύριγγα.
- B) Επιτρέψτε στο προϊόν να γεμίσει τον αυχένα του φιαλιδίου.
- Γ) Πιέστε τον αέρα μέσα στο φιαλίδιο και περιμένετε να ανυψωθεί η φυσαλίδα αέρα.
- Δ) Αναρροφήστε το προϊόν μέσα στη σύριγγα. Είναι φυσιολογικό να υπάρχουν μικρές φυσαλίδες αέρα μέσα στη σύριγγα.
Σημείωση: Το προϊόν είναι πολύ παχύρρευστο. Μπορεί να χρειαστούν μερικά λεπτά για την αναρρόφησης του.

ΜΗ ΑΠΟΣΤΕΙΡΩΜΕΝΟ

Αν χρειάζεται, μπορείτε να συνδράμετε το αποστειρωμένο άτομο να αναποδογυρίσει το φιαλίδιο, κρατώντας το μη αποστειρωμένο φιαλίδιο.

8. Προσαρτήστε τον εφαρμογέα τύπου Luer lock



ΑΠΟΣΤΕΙΡΩΜΕΝΟ

- A) Επιτρέψτε το φιαλίδιο στη μη αποστειρωμένη επιφάνεια.
- B) Αφαιρέστε τη σύριγγα από το φιαλίδιο και προσαρτήστε τον εφαρμογέα τύπου luer lock.
- Γ) Τοποθετήστε τη σύριγγα στην αποστειρωμένη επιφάνεια.
- Δ) (αν χρειάζεται) Επαναλάβετε τα βήματα 5-8 με τη δεύτερη σύριγγα.

ΜΗ ΑΠΟΣΤΕΙΡΩΜΕΝΟ

Κρατήστε το φιαλίδιο στη θέση του για την προσάρτηση της δεύτερης σύριγγας, εφόσον χρειάζεται.

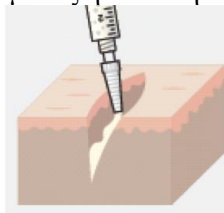
Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να προετοιμάζεται μόνο αμέσως πριν από τη χρήση. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν μπορεί να προετοιμαστεί και να φυλαχτεί πριν από τη χρήση.

Οδηγίες χορήγησης – Αυτές οι πληροφορίες θα πρέπει να ανασκοπούνται πριν από τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος για πρώτη φορά. Το Zynrelef θα πρέπει να χορηγείται μόνο με τη σύριγγα και τον εφαρμογέα τύπου Luer lock που παρέχονται στη συσκευασία διαδικασίας.

1. Το Zynrelef εφαρμόζεται χωρίς βελόνα στη χειρουργική θέση έπειτα από τον τελικό καταιονισμό και τη σχετική αναρρόφηση και πριν από τη συρραφή. Να εφαρμόσετε το Zynrelef

μόνο μετά τον τελικό καταιονισμό και τη σχετική αναρρόφηση κάθε στοιβάδας πριν από τη σύγκλειση, εφόσον εμπλέκονται πολλαπλές στοιβάδες ιστού.

- Χρησιμοποιώντας τον εφαρμογέα Luer lock που έχει προσαρτηθεί στη σύριγγα, εφαρμόστε το Zynrelef στους ιστούς εντός της χειρουργικής θέσης, οι οποίοι θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην εμφάνιση πόνου.
- Χρησιμοποιήστε επαρκή ποσότητα για να καλύψετε τους ιστούς. Σε μικρούς χώρους, διασφαλίζετε ότι δεν υπάρχει περίσσεια διαλύματος η οποία θα μπορούσε να εξέλθει από τη χειρουργική θέση κατά τη διάρκεια της σύγκλεισης. Σκουπίστε την περίσσεια του Zynrelef από το δέρμα πριν από τη σύγκλειση του τραύματος ή κατά τη διάρκειά της.



- Εφαρμόζετε Zynrelef μόνο στις στοιβάδες ιστού κάτω από τη δερματική τομή και όχι απευθείας πάνω στο δέρμα.
- Η απαιτούμενη ποσότητα του Zynrelef εξαρτάται από τη χειρουργική έκταση του προς θεραπεία ιστού. Ο μέγιστος συνολικός όγκος δόσης είναι περίπου 14 ml. Το Zynrelef απλώνεται εύκολα και καλύπτει μια μεγάλη περιοχή.
- Το Zynrelef δεν αποδομεί τα ράμματα. Κατά το δέσιμο κόμπων με τη χρήση μονόκλωνων ραμμάτων, η επαφή με το Zynrelef μπορεί να προκαλέσει γαλάρωση ή λύσιμο των κόμπων λόγω του ιζώδους του Zynrelef. Ελαχιστοποιήστε τη χρήση του Zynrelef κοντά στη γραμμή τομής και σκουπίστε την περίσσεια του Zynrelef από το δέρμα πριν από τη ραφή. Συνιστώνται τρεις ή περισσότεροι κόμποι που καταλήγουν σε κόμπο πολλαπλών δεσμών (π.χ. κόμπος του χειρουργού) με μονόκλινα ράμματα. Εξετάστε τα πλεκτά ή αγκαθωτά ράμματα, ειδικά για τη σύγκλιση βαθύτερων στρωμάτων.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ
ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη βουπιβακαΐνη/μελοξικάμη, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της βουπιβακαΐνης/μελοξικάμης κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης HTX-011-220 (που καταδεικνύει ότι η βουπιβακαΐνη/μελοξικάμη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα επί 6-8 ημέρες), και τις πληροφορίες σχετικά με τη χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης, βάσει της συμβουλής της PRAC για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ΜΣΑΦ (EMA/CMDh/642745/2022), η PRAC κρίνει ότι οι πληροφορίες του προϊόντος θα πρέπει να ενισχυθούν κατάλληλα. Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη βουπιβακαΐνη/μελοξικάμη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) βουπιβακαΐνη/μελοξικάμη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ