

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg)/2,3 ml oplossing met verlengde afgifte voor wondzorg

Zynrelef (200 mg + 6 mg)/7 ml oplossing met verlengde afgifte voor wondzorg

Zynrelef (400 mg + 12 mg)/14 ml oplossing met verlengde afgifte voor wondzorg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 29,25 mg bupivacaïne en 0,88 mg meloxicam.

Zynrelef oplossing met verlengde afgifte is beschikbaar in de volgende doses:

- 60 mg/1,8 mg bupivacaïne/meloxicam
- 200 mg/6 mg bupivacaïne/meloxicam
- 400 mg/12 mg bupivacaïne/meloxicam

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing met verlengde afgifte voor wondzorg.

Heldere, lichtgele tot gele viskeuze vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zynrelef is geïndiceerd voor de behandeling van somatische postoperatieve pijn van kleine tot middelgrote operatiewonden bij volwassenen (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Zynrelef moet worden toegediend in een situatie waarin opgeleid personeel en apparatuur beschikbaar zijn om patiënten met tekenen van neurologische of cardiale toxiciteit direct te behandelen.

Dosering

De aanbevolen dosis hangt af van de grootte van de operatieplaats en het volume dat nodig is voor het bedekken van de betrokken weefsels binnen de operatieplaats waar pijn kan ontstaan. Zorg er zeker bij kleine beperkte operatieopeningen voor dat er geen overmatige hoeveelheid wordt aangebracht die tijdens sluiting vanuit de operatieplaats naar buiten kan worden gedrukt (zie rubriek 4.4).

Het volume dat gebruikt moet worden, staat voor het inhoudsvolume in de luerlockapplicator. Voorbeelden van het gebruikte volume en de dosis die beschikbaar is voor toediening zijn de volgende:

- bunionectomie – tot 2,3 ml (60 mg/1,8 mg)
- open inguinale herniorafie – tot 10,5 ml (300 mg/9 mg)

De maximale totale dosis aan te brengen Zynrelef mag niet hoger zijn dan 400 mg/12 mg (ca. 14 ml).

Gebruik met andere anesthetica

Wanneer Zynrelef met andere lokale anesthetica wordt gebruikt, moet rekening worden gehouden met de algehele blootstelling aan lokale anesthetica gedurende 72 uur. De maximaal toegediende dosis bupivacaïne mag niet meer dan 400 mg/dag bedragen.

Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

Oudere patiënten moeten lagere doses krijgen die passen bij hun leeftijd en hun lichamelijke conditie. Aangezien oudere patiënten een verminderde nierfunctie kunnen hebben, moet hiermee bij de keuze van de dosis rekening worden gehouden.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie is aanpassing van de dosis Zynrelef niet nodig (zie rubriek 5.2). Het gebruik van Zynrelef bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie zonder dialyse is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) en gebruik bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en dialyse wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie is aanpassing van de dosis Zynrelef niet nodig. Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen van een verslechterende leverfunctie (zie rubriek 4.4 en 5.2). Het gebruik van Zynrelef bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Zynrelef bij kinderen en adolescenten in de leeftijd tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Intralaesionaal gebruik.

Zynrelef is bestemd voor aanbrenging op de operatieplaats.

Zynrelef is bestemd voor toediening als enkelvoudige dosis.

Zynrelef mag alleen worden geprepareerd en toegediend met de steriele componenten uit de procedureverpakking (beluchte flaconspike, spuit, luerlockapplicator). De bijsluiters bevat volledige gebruiksinstructies voor gebruik door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Zynrelef moet na de laatste irrigatie en afzuiging en vóór de hechting in de operatieplaats worden aangebracht. In geval van meerdere weefsellagen moet de oplossing na de laatste irrigatie en afzuiging van elke laag vóór sluiting worden aangebracht.

Zynrelef wordt niet geïnjecteerd, het moet zonder naald op de weefsellagen onder de huidincisie worden aangebracht. De oplossing mag niet op de huid worden aangebracht. De oplossing moet in een toereikende hoeveelheid worden aangebracht om de weefsels te bedekken. Veeg overtollig Zynrelef van de huid af vóór of tijdens het sluiten van de wond.

Wanneer er wordt geknoopt met monofilament hechtdraden, kunnen knopen door contact met Zynrelef losser worden of loskomen door de viscositeit van Zynrelef. Breng zo weinig mogelijk Zynrelef aan in de nabijheid van de incisielijn en veeg vóór het hechten overtollig Zynrelef van de huid af. Met monofilament hechtdraden zijn drie (3) of meer knopen eindigend in een meervoudige overhandknoop (chirurgenknoop) aangeraden. Overweeg gevlochten hechtdraad of hechtdraad met weerhaakjes, in het bijzonder vóór sluiting van diepere lagen.

Voor instructies over de preparatie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor een lokaal anestheticum van het amidetype of niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's). Meloxicam mag niet worden gegeven aan patiënten die verschijnselen hebben gekregen van astma, neuspoliepen, angioneurotisch oedeem of urticaria na toediening van acetylsalicylzuur of andere NSAID's.
- Derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Coronaire bypassoperatie (CABG) (zie rubriek 4.4).
- Ernstig hartfalen (zie rubriek 4.4).
- Ernstig verstoorde leverfunctie (zie rubriek 4.4).
- Ernstig nierfalen zonder dialyse (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De veiligheid en werkzaamheid van het product zijn niet aangetoond bij grote operaties zoals abdominale, vasculaire en thoraxchirurgie (zie rubriek 5.1). Het wordt aanbevolen dit geneesmiddel niet te gebruiken bij grote operaties.

Systemische toxiciteit door lokale anesthetica (LAST)

Aangezien er een mogelijk risico is van ernstige levensbedreigende bijwerkingen gerelateerd aan de toediening van bupivacaïne, moet elk bupivacaïne-bevattend product worden toegediend in een omgeving waar opgeleid personeel en apparatuur beschikbaar zijn om patiënten met tekenen van neurologische of cardiale toxiciteit direct te behandelen.

Bupivacaïne kan acute toxiciteitseffecten in het centrale zenuwstelsel en cardiovasculaire stelsels veroorzaken als het wordt gebruikt voor ingrepen met lokale anesthesie die leiden tot hoge bloedconcentraties van de werkzame stof. Dit is met name het geval na onbedoelde intravasculaire toediening of injectie in sterk gevasculariseerde gebieden. Ventriculaire aritmie, ventrikelfibrillatie, plotse cardiovasculaire collaps en dood zijn in verband met hoge systemische concentraties bupivacaïne gemeld. De verantwoordelijk arts dient de benodigde voorzorgsmaatregelen te nemen om systemische toxiciteit door lokale anesthetica te vermijden (zie rubriek 4.2).

Patiënten die speciale aandacht nodig hebben om het risico op gevaarlijke bijwerkingen te verkleinen, zijn onder meer:

- ouderen en patiënten in een slechte algemene conditie moeten lagere doses krijgen die passen bij hun fysieke toestand;
- patiënten met een gedeeltelijk of volledig hartblok, vanwege het feit dat lokale anesthetica de myocardiale geleiding kunnen onderdrukken;
- patiënten met een gevorderde leveraandoening of ernstige nierfunctiestoornis.

De toxische effecten van lokale anesthetica zijn additief en ze moeten met voorzichtigheid worden toegediend, met inbegrip van controle op neurologische en cardiovasculaire effecten gerelateerd aan LAST.

Cardiovasculair systeem

Klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens duiden erop dat het gebruik van sommige NSAID's (met name bij hoge doses en bij langdurige behandeling) gepaard kan gaan met een klein verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct of beroerte). Er zijn onvoldoende gegevens om een dergelijk risico voor Zynrelef uit te sluiten. Het gebruik van Zynrelef bij patiënten met een recent myocardinfarct moet worden vermeden, tenzij verwacht wordt dat de voordelen opwegen tegen het risico van recidiverende cardiovasculaire trombotische voorvallen.

Patiënten met ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen, bestaande ischemische hartziekte, perifeer arterieel vaatlijden en/of cerebrovasculaire ziekte mogen alleen na zorgvuldige afweging met Zynrelef worden behandeld.

Gastro-intestinaal systeem

Gastro-intestinale (GI) bloeding, ulceratie of perforatie, wat fataal kan zijn, is gemeld met alle NSAID's op willekeurige momenten tijdens de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van ernstige GI-voorvallen. Omdat Zynrelef meloxicam bevat, een NSAID, moeten beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg alert blijven op tekenen en symptomen van GI-ulceratie en -bloeding. Als er een ernstige GI-bijwerking wordt vermoed, moet direct met evaluatie en behandeling worden gestart.

Het risico van GI-bloeding, -ulceratie of -perforatie is hoger in geval van oplopende NSAID-doses bij patiënten met een voorgeschiedenis van maagzweren en bij ouderen. Combinatietherapie met beschermende geneesmiddelen (bijv. misoprostol of protonpompremmers) moet worden overwogen voor deze patiënten en voor patiënten die gelijktijdig een lage dosis acetylsalicylzuur of andere werkzame stoffen nodig hebben die het GI-risico kunnen verhogen (zie hieronder en rubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van GI-toxiciteit, vooral ouderen, moeten het advies krijgen om ongewone abdominale symptomen (vooral GI-bloedingen) te melden.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die het risico op ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals heparine, anticoagulantia zoals warfarine, of andere NSAID's, waaronder acetylsalicylzuur dat in ontstekingsremmende doses wordt gegeven (≥ 1 g als eenmalige inname of ≥ 3 g als totale dagelijkse hoeveelheid) (zie rubriek 4.5).

Ernstige huidreacties

Bij gebruik van meloxicam zijn levensbedreigende huidreacties (Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN)) gemeld. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en nauwlettend op huidreacties worden gecontroleerd. Het risico voor het optreden van SJS of TEN is het hoogst binnen de eerste weken van de behandeling. Als de patiënt tijdens gebruik van meloxicam SJS of TEN heeft gekregen, mag Zynrelef nooit meer aan deze patiënt worden toegediend.

Monitoren van lever- en nierfunctie

Incidentele verhogingen van het gehalte aan serumtransaminasen, verhogingen van serumbilirubine of andere leverfunctieparameters, alsmede verhogingen van serumcreatinine en bloedureumstikstof en andere afwijkende laboratoriumwaarden zijn bij meloxicam gemeld. In het merendeel van deze gevallen ging het om tijdelijke en lichte afwijkingen. Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen van een verslechterende lever- of nierfunctie.

Niertoxiciteit en nierinsufficiëntie

Niertoxiciteit is waargenomen bij patiënten bij wie de nierprostaglandinen een compenserende rol spelen bij het behoud van de nierperfusie. Toediening van een NSAID kan bij deze patiënten een dosisafhankelijke afname van de prostaglandinesynthese en secundair van de renale bloedstroom veroorzaken, wat kan leiden tot manifeste renale decompensatie. Patiënten met het grootste risico op deze reactie zijn patiënten met een verminderde nierfunctie, nefrotisch syndroom, lupus nefropathie, dehydratie, hypovolemie, hartfalen, ernstige leverfunctiestoornis, patiënten die diuretica, angiotensine-converterend-enzymremmers (ACE-remmers) of angiotensine-II-antagonisten gebruiken, alsmede ouderen.

De nierfunctie moet worden gemonitord bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie, hartfalen, dehydratie of hypovolemie na toediening van Zynrelef.

Bij patiënten met een bestaande nierziekte kan de progressie van de nierfunctiestoornis door de renale effecten van meloxicam worden versneld.

Er is geen informatie beschikbaar uit gecontroleerde klinische onderzoeken over het gebruik van meloxicam bij patiënten met gevorderde nierziekte. Omdat sommige metabolieten van meloxicam door de nieren worden uitgescheiden, wordt gebruik van Zynrelef niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie met dialyse, tenzij verwacht wordt dat de voordelen opwegen tegen het risico van verslechtering van de nierfunctie. Zynrelef is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie zonder dialyse (zie rubriek 4.3).

Leverinsufficiëntie

Omdat bupivacaïne door de lever wordt gemetaboliseerd, moeten hoge doses bij patiënten met leverziekte met voorzichtigheid worden gebruikt. Patiënten met ernstige leverziekte lopen een groter risico op toxische plasmaconcentraties, omdat ze lokale anesthetica niet op normale wijze kunnen metaboliseren. Het gebruik van Zynrelef bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Hyperkaliëmie

Verhoogde kaliumconcentraties in serum, waaronder hyperkaliëmie, zijn gemeld voor meloxicam bij patiënten met diabetes of patiënten die een gelijktijdige behandeling krijgen waarvan bekend is dat deze de kaliumconcentraties verhoogt. Zynrelef mag alleen bij patiënten met hyperkaliëmie worden gebruikt wanneer de voordelen opwegen tegen de risico's.

Chondrolyse

Er zijn postmarketingmeldingen geweest van chondrolyse bij patiënten die een postoperatieve intra-articulaire continue infusie kregen van lokale anesthetica. De meerderheid van de gemelde gevallen van chondrolyse hebben betrekking op het schoudergewricht. Vanwege diverse bijdragende factoren en inconsequenties in de wetenschappelijke literatuur ten aanzien van het werkingsmechanisme is er geen causaal verband vastgesteld. Intra-articulaire continue infusie van Zynrelef moet vermeden worden.

Gestoorte wondgenezing

Gestoorte wondgenezing is waargenomen bij patiënten na bunionectomie (zie rubriek 4.8). Vermijd toediening van een overmatige hoeveelheid in geval van kleine, beperkte operatieopeningen (zie rubriek 4.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bupivacaïne

Bupivacaïne moet voorzichtig worden gebruikt bij patiënten die andere lokale anesthetica of werkzame stoffen krijgen die qua structuur verwant zijn aan lokale anesthetica van het amidetype, bijv. bepaalde antiaritmica zoals lidocaïne en mexiletine, omdat de systemische toxische effecten additief zijn (zie rubriek 4.4).

Meloxicam

ACE-remmers, angiotensine-II-antagonisten

NSAID's kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers, angiotensine II-antagonisten of bètablokkers (met inbegrip van propranolol) verminderen.

Bij patiënten met een hogere leeftijd, een verminderd volume (met inbegrip van degenen die diuretica gebruiken) of nierinsufficiëntie kan gelijktijdige toediening van een NSAID met ACE-remmers of angiotensine II-antagonisten leiden tot achteruitgang van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen, wat meestal omkeerbaar is.

Patiënten die ACE-remmers, angiotensine-II-antagonisten of bètablokkers gebruiken, moeten na behandeling met Zynrelef worden gemonitord om ervoor te zorgen dat de gewenste bloeddruk wordt verkregen. Patiënten met een hogere leeftijd, een verminderd volume of een verminderde nierfunctie moeten worden gemonitord op tekenen van verslechtering van de nierfunctie (zie rubriek 4.4).

Diuretica

Patiënten die diuretica gebruiken, moeten na behandeling met Zynrelef worden gemonitord op tekenen van verslechtering van de nierfunctie en ook moeten de diuretische werkzaamheid en de antihypertensieve effecten worden veiliggesteld.

Lithium

Er is gemeld dat NSAID's de lithiumspiegel in het bloed verhogen (door verminderde renale uitscheiding van lithium), wat toxische waarden kan bereiken. Gelijktijdig gebruik van lithium en NSAID's wordt niet aanbevolen. Wanneer het gebruik van Zynrelef met lithium noodzakelijk blijkt, dienen patiënten na behandeling met Zynrelef op tekenen van lithiumtoxiciteit te worden gecontroleerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens over de mens beschikbaar over het gebruik van Zynrelef bij zwangere vrouwen.

Bupivacaïne

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van bupivacaïne bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is een verminderde overleving van jongen en embryotoxische effecten gebleken (zie rubriek 5.3).

Meloxicam

Remming van de prostaglandinesynthese kan een nadelig effect hebben op de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling. Gegevens uit epidemiologische onderzoeken duiden op een verhoogd risico op een miskraam en op hartafwijkingen en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer tijdens de vroege zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire misvormingen was toegenomen van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Aangenomen wordt dat het risico toeneemt met de dosis en de duur van de behandeling. Bij dieren is aangetoond dat toediening van prostaglandinesyntheseremmers leidde tot verhoogd pre- en post-implantatieverlies en embryofoetale letaliteit. Daarnaast zijn verhoogde incidenties van diverse misvormingen, met inbegrip van cardiovasculaire, gemeld bij dieren die een prostaglandinesyntheseremmer kregen gedurende de periode van organogenese.

Vanaf de 20e week van de zwangerschap kan meloxicam in Zynrelef oligohydramnion veroorzaken als gevolg van nierfunctiestoornissen bij de foetus. Dit kan kort na de behandeling optreden en is gewoonlijk reversibel. Voorts zijn er meldingen van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling met meloxicam in het tweede trimester. Dit verdween in de meeste gevallen na stopzetting van de behandeling. Daarom mag Zynrelef niet worden toegediend tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, tenzij het absoluut noodzakelijk is. Als Zynrelef wordt gebruikt door een vrouw die zwanger wil worden, of tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, moet de dosis zo laag mogelijk worden gehouden. Prenatale controle op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus dient te worden overwogen gedurende een aantal dagen na blootstelling aan Zynrelef vanaf zwangerschapswEEK 20.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kan de foetus door alle prostaglandinesyntheseremmers worden blootgesteld aan het volgende:

- cardiopulmonale toxiciteit (met vroegtijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
- nierfunctiestoornis (zie hierboven).

De moeder en de pasgeborene, aan het einde van de zwangerschap, aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie-effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden;
- remming van uteruscontracties met een uitgestelde of verlengde bevalling tot gevolg.

Bijgevolg is Zynrelef vanwege de meloxicamcomponent gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Bupivacaïne en meloxicam worden in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Op basis van een klinisch onderzoek zou de totale geschatte gemiddelde dosis bupivacaïne en meloxicam uit moedermelk bij zuigelingen respectievelijk ongeveer 0,3% en 1,0% van de voor het gewicht gecorrigeerde dosis van de moeder bedragen.

Aangezien de effecten van blootstelling aan Zynrelef op pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen echter onbekend zijn, moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestart of gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van Zynrelef voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Onderzoeken naar de effecten van Zynrelef op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid zijn niet uitgevoerd.

Het gebruik van meloxicam kan de vruchtbaarheid verminderen bij vrouwen die proberen zwanger te worden. Bij vrouwen die moeite hebben om zwanger te worden of die een onderzoek naar onvruchtbaarheid ondergaan, mag Zynrelef alleen worden gebruikt als de voordelen opwegen tegen de risico's.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bupivacaïne heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Zynrelef kan een zeer licht effect hebben op het geestelijk functioneren en de coördinatie, zelfs als er geen manifeste toxiciteit van het centrale zenuwstelsel (CZS) is, en kan het de motoriek en alertheid tijdelijk verminderen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerking was duizeligheid (15,1%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn gebaseerd op ervaringen uit klinische onderzoeken en worden in tabel 1 hieronder op basis van systeem/orgaanklasse en frequentie weergegeven. Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequentie van de bijwerkingen wordt aangegeven op basis van de volgende categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld voor Zynrelef

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Dysgeusie
Hartaandoeningen		Bradycardie
Bloedvataandoeningen		Hypotensie
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huidgeur abnormaal
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Cellulitis Gestoorde genezing* Reactie op de lokale plek Zwelling op de lokale plek Erytheem op de lokale plek Perifere zwelling

* Gestoorde wondgenezing, met inbegrip van wonddehiscentie, is waargenomen bij patiënten na bunionectomie (een operatiemodel waarbij een kleine, beperkte opening beschikbaar is om het product in te druppelen).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Bupivacaïne

Onbedoelde intravasculaire injecties met bupivacaïne kunnen onmiddellijk (binnen seconden tot een paar minuten) systemische toxische reacties geven. In het geval van een overdosering treedt systemische toxiciteit later op (15-60 minuten na injectie) vanwege de langzamere stijging van de concentratie van het lokale anestheticum in het bloed.

Acute systemische toxiciteit

Systemische toxische reacties hebben hoofdzakelijk betrekking op het CZS en het cardiovasculair systeem.

Toxiciteit van het centrale zenuwstelsel

CZS-toxiciteit is een graduele respons met symptomen en tekenen van oplopende ernst. De eerste symptomen zijn meestal circumorale paresthesie, verdoofd gevoel van de tong, licht gevoel in het hoofd, hyperacusis, tinnitus en visuele stoornissen. Dysartrie, spiertrekkingen of tremoren zijn ernstiger en gaan vooraf aan het ontstaan van gegeneraliseerde insulten. Deze tekenen mogen niet voor neurotisch gedrag worden aangezien. Daarop kunnen bewusteloosheid en tonisch-klonische aanvallen volgen die enkele seconden tot enkele minuten kunnen duren. Hypoxie en hypercapnie treden snel na insulten op vanwege de toegenomen spieractiviteit, samen met de verstoring van de ademhaling en het mogelijke verlies van functionele luchtwegen. In ernstige gevallen kan apneu optreden. Acidose, hyperkaliëmie en hypoxie verhogen en verlengen de toxische effecten van lokale anesthetica.

Herstel ontstaat door herdistributie van het lokale anestheticum vanuit het centrale zenuwstelsel en de daaropvolgende omzetting en uitscheiding. Het herstel kan snel verlopen, tenzij er grote hoeveelheden bupivacaïne zijn geïnjecteerd.

Toxiciteit van het cardiovasculair systeem

Toxiciteit van het cardiovasculair systeem kan worden gezien bij ernstige gevallen en wordt over het algemeen voorafgegaan door tekenen van toxiciteit in het centrale zenuwstelsel. Bij patiënten die diep gesedeerd zijn of die een algemeen anestheticum krijgen, kunnen prodromale CZS-symptomen afwezig zijn. Hypotensie, bradycardie, aritmie en zelfs hartstilstand kunnen optreden als gevolg van hoge systemische concentraties van lokale anesthetica, maar in zeldzame gevallen is er een hartstilstand opgetreden zonder prodromale CZS-effecten.

Behandeling van acute toxiciteit

Als zich tekenen van acute systemische toxiciteit voordoen, moet de toediening van Zynrelief onmiddellijk worden gestopt.

Bij het eerste teken van toxiciteit moet zuurstof worden toegediend.

De eerste stap bij de behandeling van insulpen, alsmede bij beademing of apneu, bestaat uit onmiddellijke aandacht voor het behoud van vrije luchtwegen, ondersteunde of gecontroleerde beademing met zuurstof en een afgiftesysteem waarmee onmiddellijk positieve luchtdruk via een masker kan worden gegeven. Onmiddellijk na instelling van deze beademingsmaatregelen moet de toereikendheid van de bloedsomloop worden geëvalueerd, rekening houdend met het feit dat geneesmiddelen voor de behandeling van insulpen soms de bloedsomloop onderdrukken wanneer ze intraveneus worden toegediend. Wanneer de insulpen ondanks adequate beademing aanhouden en als de status van de bloedsomloop het toelaat, kunnen kleine hoeveelheden van een uiterst kort werkend barbituraat (zoals thiopental of thiamylal) of een benzodiazepine (zoals diazepam) intraveneus worden toegediend. De arts dient vóór het gebruik van anesthetica bekend te zijn met deze anti-epileptica. Voor een ondersteunende behandeling van een circulatoire depressie kan toediening van intraveneuze vloeistoffen nodig zijn en, op geleide van de klinische situatie, eventueel een vasopressor (zoals efedrine om de contractiekracht van het myocard te bevorderen).

Als er niet onmiddellijk wordt behandeld, kunnen zowel insulpen als cardiovasculaire depressie leiden tot hypoxie, acidose, bradycardie, aritmieën en hartstilstand. Indien er een hartstilstand optreedt, moeten standaard cardiopulmonale reanimatiemaatregelen worden genomen.

Endotracheale intubatie, waarbij gebruik wordt gemaakt van geneesmiddelen, en technieken waarmee de arts bekend is, kunnen geïndiceerd zijn na de eerste toediening van zuurstof via een masker als er problemen zijn bij het vrijhouden van de luchtwegen of als langdurige beademing (ondersteund of gecontroleerd) is geïndiceerd.

Meloxicam

Er is weinig ervaring met overdosering van meloxicam.

De symptomen na acute overdosering met NSAID's zijn meestal beperkt tot lethargie, sufheid, misselijkheid, braken en epigastrische pijn; deze symptomen zijn in het algemeen reversibel met ondersteunende zorg. Er kan een gastro-intestinale bloeding optreden. Na overdosering kunnen anafylactische reacties optreden.

Patiënten die een overdosis Zynrelief hebben gehad, moeten worden behandeld met symptomatische en ondersteunende zorg.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anesthetica, lokale anesthetica (amiden), ATC-code: nog niet toegekend

Werkingsmechanisme

Zynrelief is een combinatie van bupivacaïne en meloxicam met een vaste dosis en een verlengde afgifte. Gedurende ongeveer 72 uur nadat Zynrelief in de operatieplaats is aangebracht, geeft het bupivacaïne en meloxicam af, die vervolgens in de omliggende weefsels worden geabsorbeerd. Aangenomen wordt dat meloxicam de weefselontsteking bestrijdt en zo de pH normaliseert en het effect van bupivacaïne versterkt, wat resulteert in een toename van analgesie.

Bupivacaïne is een lokaal anestheticum van het amidetype met zowel anesthesische als analgetische effecten. In hoge doses leidt het tot chirurgische anesthesie, terwijl het in lagere doses een sensorisch blok (analgesie) met een minder sterk motorisch blok veroorzaakt.

Meloxicam is een niet-steroïdale ontstekingsremmer (NSAID) uit de oxicam-groep met anti-inflammatoire, analgetische en antipyretische eigenschappen. Het precieze werkingsmechanisme is nog onbekend. Meloxicam remt de biosynthese van prostaglandinen, wat bekende ontstekingsmediatoren zijn.

Farmacodynamische effecten

Bupivacaïne

Bupivacaïne veroorzaakt een reversibele blokkade van de impulsgeleiding langs zenuwvezels door te voorkomen dat natriumionen door het celmembraan van de zenuwvezels naar binnen bewegen. De natriumkanalen van het zenuwcelmembraan worden gezien als receptoren voor moleculen van lokale anesthetica.

Lokale anesthetica kunnen soortgelijke effecten hebben op andere prikkelbare membranen, bijv. in hersenen en myocard. Als er te veel werkzame stof in de systemische circulatie terechtkomt, kunnen er symptomen en tekenen van toxiciteit optreden die afkomstig zijn van het centrale zenuwstelsel en het cardiovasculair systeem.

De toxiciteit van het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4.9) gaat meestal vooraf aan de cardiovasculaire effecten, omdat de toxiciteit van het centrale zenuwstelsel optreedt bij lagere plasmaconcentraties. Directe effecten van lokale anesthetica op het hart zijn onder andere trage geleiding, negatieve inotropie en uiteindelijk hartstilstand.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

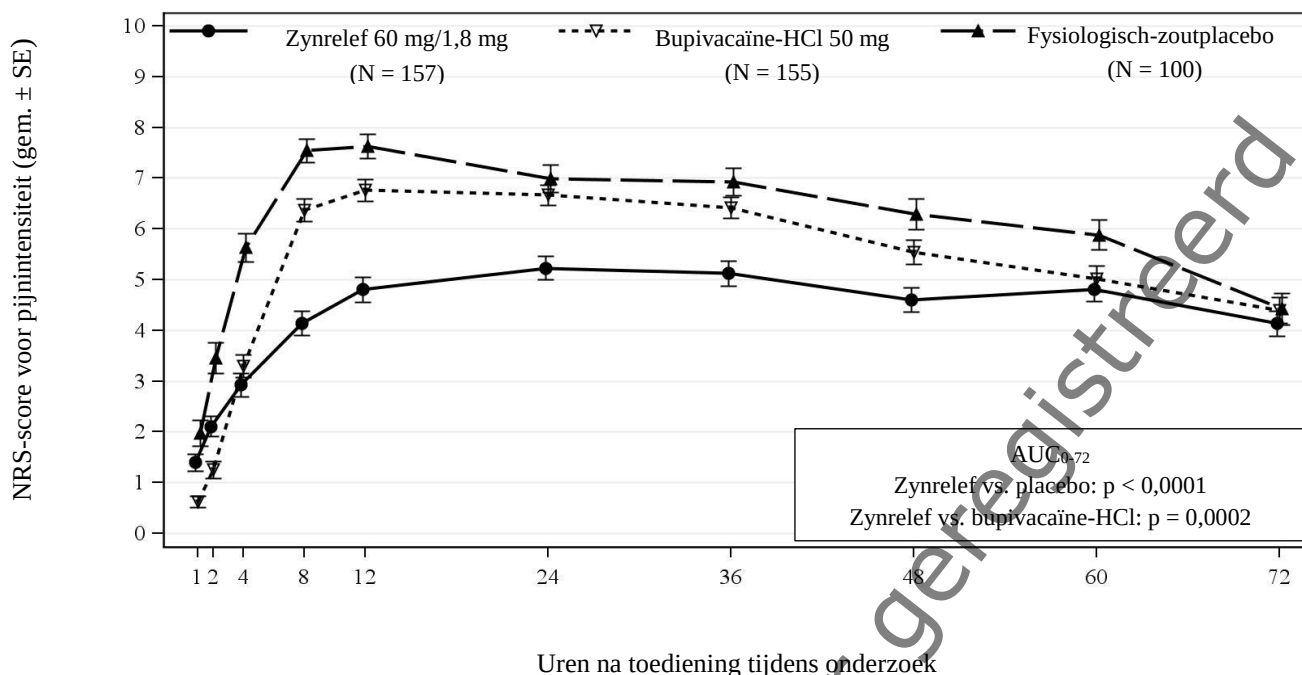
De werkzaamheid van Zynrelef werd geëvalueerd in 2 multicentrische, dubbelblinde klinische onderzoeken met parallelle groepen en een werkzame controle en placebo.

Onderzoek 301 (bunionectomie)

Een totaal van 412 patiënten die een eenzijdige bunionectomie met osteotomie en fixatie met een lidocaïne Mayo-blok ondergingen, werden in een verhouding van (respectievelijk) 3:3:2 gerandomiseerd naar één van de volgende drie behandelgroepen: Zynrelef 60 mg/1,8 mg, bupivacaïnehydrochloride 50 mg of fysiologisch-zoutplacebo. De gemiddelde leeftijd van de patiënt was 47 jaar (tussen 18 en 77 jaar) en de patiënten waren overwegend vrouw (86%). Zynrelef werd aan het einde van de ingreep, na de laatste irrigatie en afzuiging, maar vóór sluiting direct in de operatieplaats aangebracht. Bupivacaïnehydrochloride en de fysiologisch-zoutplacebo werden respectievelijk via injectie en indruppeling toegediend. De patiënten beoordeelden de pijnintensiteit tot 72 uur na de dosis op een numerieke beoordelingsschaal van 0 tot 10 (NRS). Postoperatief was er geen gepland pijnmedicatieschema; patiënten mochten naar behoefte echter wel rescuemedicatie gebruiken (10 mg oxycodon oraal om de 4 uur, 10 mg i.v. morfine om de 2 uur en/of 1.000 mg paracetamol oraal om de 6 uur).

De resultaten voor het primaire eindpunt en alle 4 voornaamste secundaire eindpunten waren positief. Zynrelef zorgde gedurende 72 uur na de operatie voor een significante verlaging van de gemiddelde AUC van de NRS-A-scores voor pijnintensiteit bij activiteit vergeleken met zowel fysiologisch-zoutplacebo (primaire eindpunt) als bupivacaïne-HCl (afbeelding 1). Zynrelef verlaagde ook significant het opioïdgebruik en verhoogde significant het aandeel proefpersonen dat geen postoperatieve opioïde rescuemedicatie nodig had (waren 'opioïdvrij') (tabel 2).

Abbeelding 1: Gemiddelde pijnintensiteit gedurende 72 uur in onderzoek 301 (bunionectomie)



Tabel 2: Opioïdgebruik gedurende 72 uur in onderzoek 301 (bunionectomie)

		Zynrelief 60 mg/1,8 mg (N = 157)	Bupivacaïne- hydrochloride 50 mg (N = 155)	Fysiologisch- zoutplacebo (N = 100)
Totaal opioïdgebruik^a 0-72 uur	Mediaan	13	18	25
	p-waarde vs. fysiologisch-zoutplacebo	< 0,0001		
	p-waarde vs. bupivacaïnehydrochloride	0,0022		
Opioïdvrĳ 0-72 uur	n (%)	45 (29%)	17 (11%)	2 (2%)
	p-waarde vs. fysiologisch-zoutplacebo	< 0,0001		
	p-waarde vs. bupivacaïnehydrochloride	0,0001		

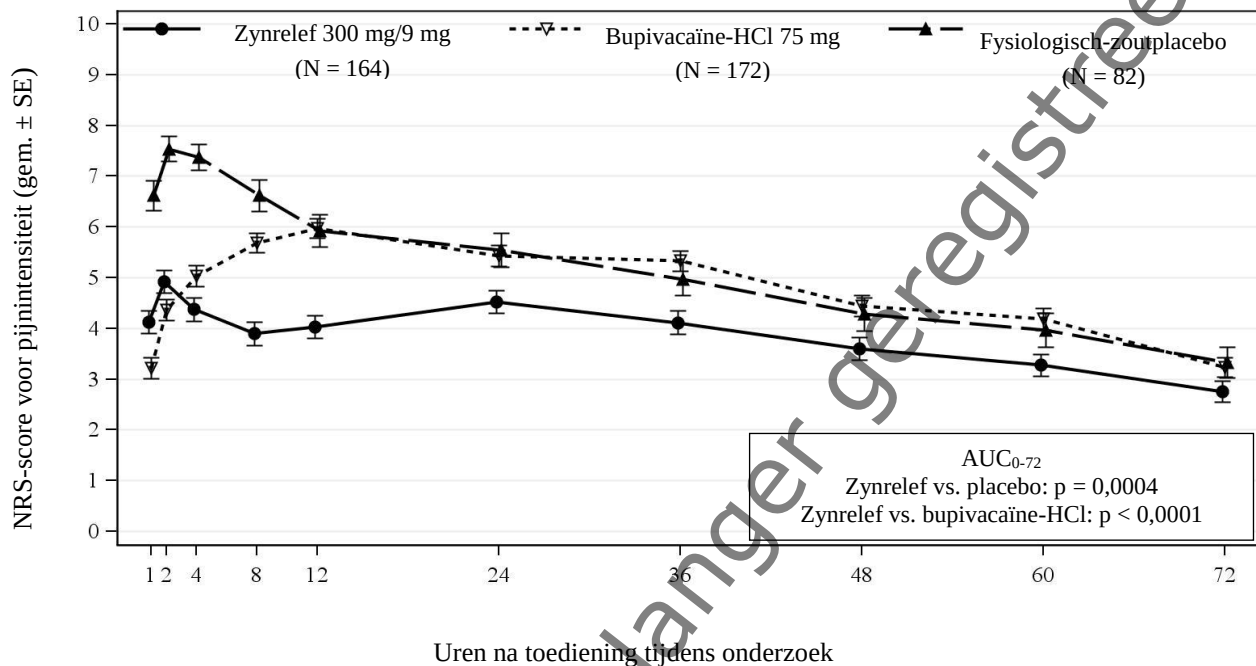
^a In intraveneuze morfine-equivalenten in milligram (i.v. MME).

Onderzoek 302 (inguĳnale herniorafie)

Een totaal van 418 patiĳnten die onder algemene anesthesie een open inguĳnale herniorafie met gaas ondergingen, werden in een verhouding van (respectievelĳk) 2:2:1 gerandomiseerd naar ĳĳn van de volgende drie behandelgroepen: Zynrelief 300 mg/9 mg, bupivacaïnehydrochloride 75 mg of fysiologisch-zoutplacebo. De gemiddelde leeftijd van de patiĳnt was 49 jaar (tussen 18 en 83 jaar) en de patiĳnten waren overwegend man (94%). Zynrelief werd aan het einde van de ingreep, na irrigatie en afzuiging van elke fascielaag, maar vóór sluiting direct in de operatieplaats aangebracht. Bupivacaïnehydrochloride en de fysiologisch-zoutplacebo werden respectievelĳk via injectie en indruppeling toegediend. De patiĳnten beoordeelden de pijnintensiteit tot 72 uur na de dosis op een NRS van 0 tot 10. Postoperatief was er geen gepland pijnmedicatieschema; patiĳnten mochten naar behoefte echter wel rescuemedicatie gebruiken (10 mg oxycodon oraal om de 4 uur, 10 mg morfine i.v. om de 2 uur en/of 1.000 mg paracetamol oraal om de 6 uur).

De resultaten voor het primaire eindpunt en alle 4 voornaamste secundaire eindpunten waren positief. Zynrelef zorgde gedurende 72 uur na de operatie voor een significante verlaging van de gemiddelde AUC van de NRS-A-scores voor pijnintensiteit bij activiteit vergeleken met zowel fysiologisch-zoutplacebo (primaire eindpunt) als bupivacaïne-HCl (afbeelding 2). Zynrelef verlaagde ook significant het opioïdgebruik en verhoogde significant het aandeel proefpersonen dat 'opioïdvrij' was (tabel 3).

Afbeelding 2: Gemiddelde pijnintensiteit (NRS) gedurende 72 uur in onderzoek 302 (herniorafie)



Tabel 3: Opioïdgebruik gedurende 72 uur in onderzoek 302 (herniorafie)

		Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 164)	Bupivacaïne- hydrochloride 75 mg (N = 172)	Fysiologisch- zoutplacebo (N = 82)
Totaal opioïdgebruik^a 0-72 uur	Mediaan	0	7	11
	p-waarde vs. fysiologisch-zoutplacebo	0,0001		
	p-waarde vs. bupivacaïnehydrochloride	0,0240		
Opioïdvrij 0-72 uur	n (%)	84 (51%)	69 (40%)	18 (22%)
	p-waarde vs. fysiologisch-zoutplacebo	< 0,0001		
	p-waarde vs. bupivacaïnehydrochloride	0,0486		

^a In intraveneuze morfine-equivalenten in milligram (i.v. MME).

Operaties die niet met Zynrelef werden geëvalueerd

De werkzaamheid en veiligheid zijn bij grote operaties, waaronder abdominale, vasculaire en thoraxoperaties, niet vastgesteld (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Zynrelef in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van acute postoperatieve pijn (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Lokale toepassing van Zynrelef in de operatieplaats resulteert in detecteerbare systemische plasmaspiegels van bupivacaïne gedurende 72 uur en van meloxicam gedurende 120 uur. Systemische plasmaspiegels van bupivacaïne na toepassing van Zynrelef zijn gecorreleerd met werkzaamheid.

Absorptie

Zynrelef is een formulering met verlengde afgifte van bupivacaïne en meloxicam waarbij een geneesmiddelfgitesysteem op basis van polymeren wordt gebruikt. Na het aanbrengen van een enkele dosis Zynrelef komen bupivacaïne en meloxicam gedurende ongeveer 3 dagen gelijktijdig uit het polymeer vrij.

De farmacokinetische parameters van bupivacaïne en meloxicam uit Zynrelef werden na meerdere operatieve ingrepen geëvalueerd.

Beschrijvende statistieken van de farmacokinetische parameters van representatieve doses Zynrelef in elk onderzoek staan vermeld in tabel 4.

Tabel 4: Overzicht van farmacokinetische parameters voor bupivacaïne en meloxicam na toediening van enkelvoudige doses Zynrelef

Werkzame stof	Parameter	Bunionectomie: Zynrelef 60 mg/1,8 mg (N = 17)	Herniorafie: Zynrelef 300 mg/9 mg (N = 16)
Bupivacaïne	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)
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)
	AUC _(0-t) (h×ng/ml)	1.600 (915)	18.600 (7.860)
	AUC _(inf) (h×ng/ml)	1.660 (1.050)	15.500 (NB ^a)

AUC = oppervlak onder de curve; NB = niet berekend.

Opmerking: rekenkundig gemiddelde (standaardafwijking), behalve t_{max} waar het de mediaan (spreiding) is.

Doses Zynrelef worden weergegeven als bupivacainedosis (mg)/meloxicamdosis (mg).

^a De terminale eliminatiefase werd niet bij voldoende patiënten vastgelegd; de SD werd niet berekend.

Distributie

Nadat bupivacaïne en meloxicam uit Zynrelef zijn vrijgekomen en systemisch zijn geabsorbeerd, is de distributie van bupivacaïne en meloxicam naar verwachting gelijk aan die van een oplossing van bupivacaïnehydrochloride of een orale formulering van meloxicam.

Bupivacaïne

Na i.v. toediening heeft bupivacaïne een totale plasmaklaring van 0,58 l/min, een distributievolume bij steady state van 73 l en een intermediaire hepatische extractieverhouding van 0,38. Het wordt voornamelijk gebonden aan alfa-l-zuur-glycoproteïne met een plasmabinding van 96%.

Meloxicam

Meloxicam wordt sterk gebonden aan plasma-eiwitten, vooral albumine (99%). Meloxicam dringt door in het synoviaal vocht waardoor concentraties worden bereikt die ongeveer de helft zijn van de concentraties in plasma. Het distributievolume is laag, gemiddeld 11 l. De interindividuele variatie ligt in de orde van 30-40%.

Biotransformatie

Bupivacaïne

Bupivacaïne wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever, hoofdzakelijk door aromatische hydroxylatie tot 4-hydroxybupivacaïne en N-dealkylering tot pitecolylxylidine (PPX), beide gemedieerd door cytochroom P450 (CYP) 3A4. De plasmaconcentraties van PPX en 4-hydroxybupivacaïne na toediening van bupivacaïne zijn laag vergeleken met het oorspronkelijke geneesmiddel. De metabolieten hebben een farmacologische activiteit die minder is dan die van bupivacaïne.

Meloxicam

Meloxicam ondergaat uitgebreide biotransformatie in de lever. In de urine werden vier verschillende metabolieten van meloxicam gevonden die alle farmacodynamisch inactief zijn. De belangrijkste metaboliet, 5'-carboxymeloxicam (60% van de dosis), wordt gevormd door oxidatie van een intermediaire metaboliet 5'-hydroxymethylmeloxicam, die ook in mindere mate wordt uitgescheiden (9% van de dosis). *In-vitro*-onderzoeken duiden erop dat CYP2C9 een belangrijke rol speelt bij deze metabole route, met een kleine bijdrage van het CYP3A4-iso-enzym. De peroxidaseactiviteit van de patiënt is waarschijnlijk verantwoordelijk voor de andere twee metabolieten die respectievelijk 16% en 4% van de toegediende dosis uitmaken.

Eliminatie

Nadat bupivacaïne en meloxicam uit Zynrelef zijn vrijgekomen en systemisch zijn geabsorbeerd, is hun uitscheiding naar verwachting gelijk aan die van andere oplossingsformuleringen van bupivacaïnehydrochloride of orale formuleringen van meloxicam.

Bupivacaïne

Ongeveer 1% van de bupivacaïne wordt binnen 24 uur als onveranderd geneesmiddel in de urine uitgescheiden en ongeveer 5% als PPX. De gemiddelde schijnbare terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) voor bupivacaïne uit Zynrelef is ongeveer 14 tot 15 uur.

Meloxicam

Meloxicam wordt voornamelijk uitgescheiden in de vorm van metabolieten en komt in gelijke mate voor in urine en feces. Minder dan 5% van de dagelijkse dosis wordt onveranderd uitgescheiden in feces, terwijl er slechts sporen van de oorspronkelijke verbinding in urine worden uitgescheiden. De gemiddelde schijnbare terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) voor meloxicam uit Zynrelef is ongeveer 22 tot 25 uur. De totale plasmaklaring bedraagt gemiddeld 8 ml/min.

Speciale patiëntengroepen

Nadat bupivacaïne en meloxicam uit Zynrelef zijn vrijgekomen en systemisch zijn geabsorbeerd, zijn de effecten van lever- en nierinsufficiëntie naar verwachting gelijk aan die van andere formuleringen van bupivacaïne en meloxicam.

Lever-/nierfunctiestoornis

De klaring van bupivacaïne is vrijwel volledig toe te schrijven aan het levermetabolisme en is gevoeliger voor veranderingen in de intrinsieke functie van leverenzymen dan voor leverperfusie.

Noch lever-, noch lichte of matige nierfunctiestoornis heeft een belangrijk effect op de farmacokinetiek van meloxicam. Bij ernstig nierfalen kan de toename van het distributievolume leiden tot hogere concentraties van vrij meloxicam (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Ouderen

Na orale toediening van meloxicam was de gemiddelde plasmaklaring bij steady state bij oudere proefpersonen iets lager dan werd gemeld voor jongere proefpersonen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens over Zynrelef, bupivacaïne of meloxicam duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van algemene toxiciteit en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Er zijn geen aanwijzingen gevonden voor mutagene effecten van meloxicam, hetzij *in vitro* of *in vivo*. Er is bij de rat en de muis geen carcinogeen risico gevonden voor meloxicam bij doses die veel hoger zijn dan doses die klinisch worden gebruikt. Er zijn geen langetermijnonderzoeken verricht bij dieren om het mutagene en carcinogene potentieel van Zynrelef en bupivacaïne te evalueren.

Bupivacaïne passeert de placenta. In onderzoeken naar reproductietoxiciteit werd een verminderde overleving van de nakomelingen van ratten en embryoletaliteit bij konijnen waargenomen bij doses bupivacaïne die 1,9- of 2,1-voudig de maximale aanbevolen dagelijkse dosis Zynrelef bij de mens waren (gebaseerd op het lichaamsoppervlak bij maximale dagelijkse blootstelling van een persoon van 60 kg). Een onderzoek van bupivacaïne bij resusapen duidde op veranderd postnataal gedrag na blootstelling aan bupivacaïne bij de geboorte.

Reproductieonderzoeken met oraal meloxicam bij de rat hebben een afname laten zien van ovulaties en remming van implantaties en embryotoxische effecten (toename van resorpties) bij maternotoxische dosisniveaus van 1 mg/kg en hoger. Onderzoeken naar de reproductietoxiciteit bij ratten en konijnen hebben geen teratogeniteit aan het licht gebracht tot orale doses van 4 mg/kg bij ratten en 80 mg/kg bij konijnen. Deze doses zonder waargenomen schadelijk effect (*'no observed effect level'*, NOEL) overschreden de maximale dagelijkse blootstelling van meloxicam in Zynrelef met een 7,4- en 295-voudige factor (gebaseerd op het lichaamsoppervlak bij maximale dagelijkse blootstelling van een persoon van 60 kg). Er zijn foetotoxische effecten aan het einde van de dracht beschreven die voorkomen bij alle prostaglandinesyntheseremmers.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

DETOSU/triethyleenglycol/triethyleenglycol-polyglycolidecopolymeer
Triacetine
Dimethylsulfoxide
Maleïnezuur

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met water, natriumchloride-oplossing of andere geneesmiddelen omdat het product dan erg viskeus en moeilijk toe te dienen wordt.

Zynrelef mag niet in contact komen met povidon-joodoplossing.

6.3 Houdbaarheid

60 mg/1,8 mg bupivacaïne/meloxicam: 2 jaar
200 mg/6 mg bupivacaïne/meloxicam: 3 jaar
400 mg/12 mg bupivacaïne/meloxicam: 3 jaar
Houdbaarheid na eerste opening: onmiddellijk gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

Dit geneesmiddel mag alleen vlak voor gebruik worden geprepareerd.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

60 mg bupivacaïne/1,8 mg meloxicam

1 flacon van type I-glas van 10 ml, 1 beluchte spike voor de flacon, 1 luerlockspuit van 3 ml en 1 luerlockapplicator.

200 mg bupivacaïne/6 mg meloxicam

1 flacon van type I-glas van 10 ml, 1 beluchte spike voor de flacon, 1 luerlockspuit van 12 ml en 1 luerlockapplicator.

400 mg bupivacaïne/12 mg meloxicam

1 flacon van type I-glas van 20 ml, 1 beluchte spike voor de flacon, 2 luerlockspuiten van 12 ml en 2 luerlockapplicatoren.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alleen een heldere oplossing zonder deeltjes mag worden gebruikt.

De oplossing is voor eenmalig gebruik. Ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

De buitenkant van de Zynrelef-flacon is niet steriel. Tijdens hantering van het geneesmiddel moet strikt een aseptische techniek worden gehanteerd om microbiële besmetting te voorkomen. Bij preparatie in de operatiekamer wordt aanbevolen om dit product door een team van 2 personen te prepareren.

Zynrelef is een viskeuze oplossing die alleen geprepareerd en toegediend mag worden met de componenten die in de Zynrelef-procedureverpakking zijn opgenomen.

Raadpleeg de gebruiksaanwijzing voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die in de bijsluiters is opgenomen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Heron Therapeutics B.V.
Herengracht 500
1017 CB Amsterdam
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 september 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zynrelef (60 mg +1,8 mg)/2,3 ml oplossing met verlengde afgifte voor wondzorg
bupivacaïne/meloxicam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml oplossing bevat 29,25 mg bupivacaïne en 0,88 mg meloxicam.

Elke flacon levert een dosis van 60 mg/1,8 mg bupivacaïne/meloxicam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: DETOSU/triethyleenglycol/triethyleenglycol-polyglycolidecopolymeer, triacetine, dimethylsulfoxide, maleïnezuur.

Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing met verlengde afgifte voor wondzorg

1 flacon van 10 ml, 1 beluchte spike voor de flacon, 1 luerlockspuit en 1 luerlockapplicator.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Intralaesionaal gebruik.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet bewaren boven 25 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

Vlak voor gebruik prepareren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Heron Therapeutics B.V.
Herengracht 500
1017 CB Amsterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1478/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**FLACONDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zynrelef (60 mg + 1,8 mg)/2,3 ml oplossing met verlengde afgifte voor wondzorg
bupivacaïne/meloxicam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml oplossing bevat 29,25 mg bupivacaïne en 0,88 mg meloxicam.

Elke flacon levert een dosis van 60 mg/1,8 mg bupivacaïne/meloxicam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing met verlengde afgifte voor wondzorg
1 flacon van 10 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intralaesionaal gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet bewaren boven 25 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Vlak voor gebruik prepareren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Heron Therapeutics B.V.

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1478/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOOR FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Zynrelief (60 mg + 1,8 mg)/2,3 ml oplossing met verlengde afgifte voor wondzorg
bupivacaïne/meloxicam
Intralaesionaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

60 mg/1,8 mg per dosis

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zynrelef (200 mg + 6 mg)/7 ml oplossing met verlengde afgifte voor wondzorg
bupivacaïne/meloxicam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml oplossing bevat 29,25 mg bupivacaïne en 0,88 mg meloxicam.

Elke flacon levert een dosis van 200 mg/6 mg bupivacaïne/meloxicam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: DETOSU/triethyleenglycol/triethyleenglycol-polyglycolidecopolymeer, triacetine, dimethylsulfoxide, maleïnezuur.

Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing met verlengde afgifte voor wondzorg

1 flacon van 10 ml, 1 beluchte spike voor de flacon, 1 luerlockspuit en 1 luerlockapplicator.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Intralaesionaal gebruik.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet bewaren boven 25 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

Vlak voor gebruik prepareren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Heron Therapeutics B.V.
Herengracht 500
1017 CB Amsterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1478/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**FLACONDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zynrelef (200 mg + 6 mg)/7 ml oplossing met verlengde afgifte voor wondzorg
Bupivacaïne/meloxicam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml oplossing bevat 29,25 mg bupivacaïne en 0,88 mg meloxicam.

Elke flacon levert een dosis van 200 mg/6 mg bupivacaïne/meloxicam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing met verlengde afgifte voor wondzorg
1 flacon van 10 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intralaesionaal gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet bewaren boven 25 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Vlak voor gebruik prepareren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Heron Therapeutics B.V.

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1478/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOOR FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Zynrelief (200 mg + 6 mg)/7 ml oplossing met verlengde afgifte voor wondzorg
bupivacaïne/meloxicam
Intralaesionaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

200 mg/6 mg per dosis

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zynrelef (400 mg + 12 mg)/14 ml oplossing met verlengde afgifte voor wondzorg
bupivacaïne/meloxicam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml oplossing bevat 29,25 mg bupivacaïne en 0,88 mg meloxicam.

Elke flacon levert een dosis van 400 mg/12 mg bupivacaïne/meloxicam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: DETOSU/triethyleenglycol/triethyleenglycol-polyglycolidecopolymeer, triacetine, dimethylsulfoxide, maleïnezuur.

Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing met verlengde afgifte voor wondzorg

1 flacon van 20 ml, 1 beluchte spike voor de flacon, 2 luerlockspuiten en 2 luerlockapplicatoren.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Intralaesionaal gebruik.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet bewaren boven 25 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

Vlak voor gebruik prepareren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Heron Therapeutics B.V.
Herengracht 500
1017 CB Amsterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1478/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**FLACONDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zynrelef (400 mg + 12 mg)/14 ml oplossing met verlengde afgifte voor wondzorg
bupivacaïne/meloxicam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml oplossing bevat 29,25 mg bupivacaïne en 0,88 mg meloxicam.

Elke flacon levert een dosis van 400 mg/12 mg bupivacaïne/meloxicam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing met verlengde afgifte voor wondzorg
1 flacon van 20 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intralaesionaal gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet bewaren boven 25 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Vlak voor gebruik prepareren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Heron Therapeutics B.V.

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1478/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOOR FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Zynrelief (400 mg + 12 mg)/14 ml oplossing met verlengde afgifte voor wondzorg
bupivacaïne/meloxicam
Intralaesionaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

400 mg/12 mg per dosis

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Zynrelef (60 mg+ 1,8 mg)/2,3 ml oplossing met verlengde afgifte voor wondzorg

Zynrelef (200 mg+ 6 mg)/7 ml oplossing met verlengde afgifte voor wondzorg

Zynrelef (400 mg+ 12 mg)/14 ml oplossing met verlengde afgifte voor wondzorg

bupivacaïne/meloxicam

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zynrelef en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel aan u gegeven?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zynrelef en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Zynrelef bevat de geneesmiddelen bupivacaïne en meloxicam.

- Bupivacaïne behoort tot een groep geneesmiddelen die lokale anesthetica (verdovingsmiddelen) worden genoemd.
- Meloxicam behoort tot een groep geneesmiddelen die niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's) worden genoemd.

Zynrelef wordt tijdens een operatie door uw arts aangebracht.

Zynrelef wordt gebruikt bij volwassenen om pijn van kleine tot middelgrote operatiewonden na een operatie te verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet krijgen?

- U bent in uw **laatste trimester van een zwangerschap** (30 weken en later). Zie de rubriek over zwangerschap.
- U bent **allergisch** voor **bupivacaïne** en/of **meloxicam** of voor een van de **stoffen** in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent **allergisch** voor andere lokale verdovingsmiddelen uit dezelfde klasse als bupivacaïne (zoals **lidocaïne**, **mepivacaïne**, **prilocaïne**, **levobupivacaïne** en **ropivacaïne**).
- U **kreeg ooit een of meer van de volgende klachten na inname van acetylsalicylzuur, een stof die voorkomt in veel geneesmiddelen die voor pijnverlichting, koortsverlaging en het voorkomen van bloedstolling worden gebruikt, of andere niet-steroïdale ontstekingsremmers:**
 - piepend ademhalen, benauwdheid op de borst, ademnood (astma)
 - neusverstopping vanwege zwellingen in het slijmvlies van de neus (neuspoliepen)
 - huiduitslag/netelroos (galbulten) of ernstige huidreacties

- plotse zwelling van huid of slijmvlies, zoals zwelling rond de ogen, van gezicht, lippen, mond of keel, waardoor het ademen mogelijk moeilijk wordt (angioneurotisch oedeem)
- U ondergaat een **bypassoperatie aan het hart** (bypassoperatie aan de kransslagaderen).
- U heeft **ernstig hartfalen**.
- U heeft **ernstige leverproblemen**.
- U heeft **ernstig nierfalen en wordt niet gedialyseerd**.

Als u twijfelt of een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, neem dan contact op met uw arts voordat u Zynrelef krijgt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt:

- als u hartproblemen heeft, eerder een beroerte heeft gehad of denkt dat u een risico op deze aandoeningen loopt omdat geneesmiddelen zoals meloxicam, dat in Zynrelef zit, mogelijk gepaard gaan met een klein verhoogd risico op een hartaanval ('myocardinfarct') of beroerte;
- als u ooit bloedingen heeft gehad in uw maag of maag-darmkanaal, een maagzweer of een maagontsteking (gastritis), omdat geneesmiddelen zoals meloxicam, dat in Zynrelef zit, deze aandoeningen kunnen verergeren;
- als u klachten van een huidreactie ontwikkelt, zeker in de eerste weken na de operatie. Uw arts zal huidreacties nauwgezet controleren en u mag nooit meer Zynrelef toegediend krijgen;
- als u een verminderde nierfunctie of nierziekte heeft;
- als u een verminderde leverfunctie of leverziekte heeft;
- als u een hoog kaliumgehalte in uw bloed heeft (hyperkaliëmie);
- als u wordt geopereerd aan een knobbel aan uw voet omdat gestoorde wondgenezing na deze operatie bij patiënten werd waargenomen. Uw arts moet zich hiervan bewust zijn om te vermijden dat er een te groot volume Zynrelef wordt toegediend.

Chondrolyse (afbraak van het kraakbeen) werd gemeld bij patiënten die na de operatie een continue infusie in het gewricht met een lokaal verdovingsmiddel (een van de bestanddelen van dit geneesmiddel) toegediend kregen. Uw arts moet op de hoogte zijn dat Zynrelef niet in een gewricht mag toegediend worden.

Als u twijfelt of een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, raadpleeg dan uw arts of apotheker voordat u Zynrelef krijgt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Zynrelef wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Zynrelef nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? **Vertel dat dan uw arts.** Zynrelef kan namelijk invloed hebben op de manier waarop bepaalde geneesmiddelen werken.

Vertel het met name **uw arts** of apotheker als u een van de volgende middelen gebruikt/heeft gebruikt:

- geneesmiddelen die worden gebruikt voor het behandelen van een onregelmatige hartslag (aritmieën), zoals lidocaïne en mexiletine.

Uw arts moet van deze geneesmiddelen op de hoogte zijn om de juiste dosis Zynrelef voor u te kunnen bepalen.

Vertel het uw arts ook als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- geneesmiddelen voor de behandeling van hart- en nierziekten (zoals ACE-remmers,

- angiotensinereceptorblokkers of bètablokkers);
- diuretica ('plaspillen'). De arts kan uw nierfunctie controleren als u diuretica gebruikt;
- lithium - gebruikt voor de behandeling van stemmingsstoornissen.

Vraag het uw arts als u twijfelt over een van deze geneesmiddelen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger bent, denkt dat u zwanger bent, zwanger wilt worden of borstvoeding geeft. Meloxicam, een van de middelen in Zynrelef, kan het moeilijker maken om zwanger te worden. Als u moeite heeft om zwanger te worden of u ondergaat een onderzoek naar onvruchtbaarheid, zal uw arts besluiten of Zynrelef aan u mag worden gegeven.

Zynrelef mag niet worden gegeven als u in de laatste 3 maanden van de zwangerschap bent, omdat het schadelijk kan zijn voor uw ongeboren kind of problemen kan veroorzaken bij de bevalling. Het kan nier- en hartproblemen bij uw ongeboren baby veroorzaken. Het kan de bloedingsneiging van u en uw baby beïnvloeden en ervoor zorgen dat de bevalling later is of langer duurt dan verwacht. Zynrelef mag niet worden toegediend tijdens de eerste 6 maanden van de zwangerschap, tenzij het absoluut noodzakelijk is en op advies van uw arts. Als u tijdens deze periode of wanneer u zwanger probeert te worden moet worden behandeld, dan moet de laagste dosis worden toegediend. Bij toediening na de 20ste week van de zwangerschap kan Zynrelef bij uw ongeboren baby nierproblemen veroorzaken die ertoe kunnen leiden dat de hoeveelheid vruchtwater die de baby omgeeft onvoldoende is (oligohydramnion), of een vernauwing van een bloedvat (ductus arteriosus) in het hart van de baby veroorzaken. Als u een behandeling nodig heeft, kan uw arts extra toezicht aanbevelen. Zynrelef wordt niet aanbevolen tijdens de borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Zynrelef kan een zeer licht effect hebben op uw geestelijk functioneren en coördinatie en kan uw motoriek en alertheid tijdelijk verminderen. Nadat u Zynrelef heeft gekregen, mag u niet rijden of gereedschap of machines gebruiken tot deze effecten zijn uitgewerkt.

3. Hoe wordt dit middel aan u gegeven?

Zynrelef wordt tijdens een operatie door uw arts aangebracht. Uw arts zal de juiste dosis voor u bepalen afhankelijk van het soort operatie dat u krijgt. Uw arts kan besluiten om de dosis te verlagen als u ouder bent.

Uw arts zal ervoor zorgen dat u te allen tijde de juiste mate van pijnverlichting heeft.

Heeft u te veel van dit middel gekregen?

Ernstige bijwerkingen door overmatig gebruik van Zynrelef hebben een speciale behandeling nodig en de behandelend arts is opgeleid om met deze situaties om te gaan.

Roep zo snel mogelijk medische hulp in als u een van deze vroege tekenen heeft van overmatig gebruik van Zynrelef:

- duizeligheid of licht gevoel in het hoofd;
- verdoofd gevoel in de lippen en rond de mond;
- verdoofd gevoel in de tong;
- gehoorproblemen;
- problemen met het gezichtsvermogen.

Ernstigere bijwerkingen door overmatig gebruik van Zynrelef zijn onder meer problemen met de spraak, spiertrekkingen, tremoren (beven), trillen, toevallen (insulten) en verlies van bewustzijn. **Roep onmiddellijk medische hulp in** als een van deze optreedt.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Belangrijke bijwerkingen om alert op te zijn:

Bijwerkingen die werden gemeld tijdens klinische onderzoeken bij patiënten die een behandeling kregen met Zynrelef zijn:

Zeer vaak (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- duizeligheid

Vaak (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- abnormaal langzame hartslag;
- lage bloeddruk;
- onaangename lichaamsgeur;
- infectie van de huid (cellulitis);
- abnormale genezing, waaronder het opnieuw opengaan van de wond, op de plaats van de knobbeloperatie (bunionoperatie);
- zwelling, roodheid, warmte of infectie op de plaats van de operatie;
- zwelling van onderbenen of handen;
- veranderde smaakzin.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Niet bewaren boven 25 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

Uw arts of het ziekenhuis zal Zynrelef normaal gesproken bewaren en zij zijn verantwoordelijk voor de kwaliteit van het geneesmiddel wanneer het na opening niet onmiddellijk wordt gebruikt. Het geneesmiddel moet vóór gebruik visueel (op het oog) worden geïnspecteerd. De oplossing mag alleen worden gebruikt als deze helder is, nagenoeg vrij van deeltjes is en als de verpakking onbeschadigd is. Uw arts zal het geneesmiddel op de juiste wijze weggooien.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn bupivacaïne en meloxicam. Elke ml oplossing bevat 29,25 mg bupivacaïne en 0,88 mg meloxicam.
- Zynrelef oplossing met verlengde afgifte is beschikbaar in de volgende doses:
 - 60 mg/1,8 mg bupivacaïne/meloxicam.
 - 200 mg/6 mg bupivacaïne/meloxicam.
 - 400 mg/12 mg bupivacaïne/meloxicam.
- De andere stoffen in dit middel zijn DETOSU/triethyleenglycol/triethyleenglycol-polyglycolidecopolymeer, triacetine, dimethylsulfoxide en maleïnezuur.

Hoe ziet Zynrelef eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zynrelef is een oplossing met verlengde afgifte voor wondzorg voor intralaesionaal gebruik (toepassing op de plaats van chirurgische ingreep). Het is een heldere, lichtgele tot gele oplossing.

Elke Zynrelef-verpakking bevat 1 glazen flacon voor eenmalig gebruik van 10 ml of van 20 ml, verpakt in een aparte doos, en steriele los verpakte componenten voor preparatie en toediening:

- 60 mg bupivacaïne en 1,8 mg meloxicam: 1 flacon van 10 ml, 1 beluchte spike voor de flacon, 1 luerlockspuit van 3 ml en 1 luerlockapplicator.
- 200 mg bupivacaïne en 6 mg meloxicam: 1 flacon van 10 ml, 1 beluchte spike voor de flacon, 1 luerlockspuit van 12 ml en 1 luerlockapplicator.
- 400 mg bupivacaïne en 12 mg meloxicam: 1 flacon van 20 ml, 1 beluchte spike voor de flacon, 2 luerlockspuiten van 12 ml en 2 luerlockapplicatoren.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Heron Therapeutics B.V.
Herengracht 500
1017 CB Amsterdam
Nederland

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

GEBRUIKSINSTRUCTIES VOOR ZYNRELEF

1. Zynrelef is uitsluitend bestemd voor toediening als enkelvoudige dosis.
2. Zynrelef wordt geleverd als een procedureverpakking die bestaat uit een glazen flacon met één dosis en de volgende steriele componenten: luerlockspuit(en), een beluchte spike voor de flacon en luerlockapplicator(en).
3. Zynrelef is een viskeuze oplossing die alleen geprepareerd en toegediend mag worden met de componenten die in de Zynrelef-procedureverpakking zijn opgenomen.

4. De inhoud van de Zynrelef-flacon is steriel. De buitenkant van de flacon is niet steriel. Tijdens hantering van het geneesmiddel moet strikt een aseptische techniek worden gehanteerd om microbiële besmetting te voorkomen.

Preparatie

De volgende 3 operatieverpakkingen zijn beschikbaar voor Zynrelef:

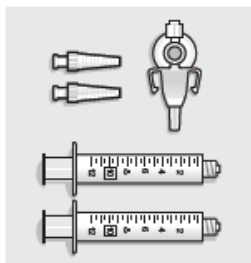
Presentatie van het product	Spuitmaat	Aantal spuiten	Opzuigbaar volume per spuit ^a	Toegediend volume
oplossing van 60 mg/1,8 mg bupivacaïne/meloxicam in een flacon van 10 ml	3 ml	1	2,3 ml	2,0 ml
oplossing van 200 mg/6 mg bupivacaïne/meloxicam in een flacon van 10 ml	12 ml	1	7 ml	6,7 ml
oplossing van 400 mg/12 mg bupivacaïne/meloxicam in een flacon van 20 ml	12 ml	2	7 ml (14 ml totaal)	13,5 ml

* Het opgezogen volume omvat het inhoudsvolume van de luerlockapplicator.

Instructies voor preparatie en toediening

Bij preparatie in de operatiekamer wordt aanbevolen om dit product door een team van 2 personen te prepareren: één **steriel** (weergegeven in blauw) en één **niet-steriel** (weergegeven in groen).

1. Prepareer alle componenten

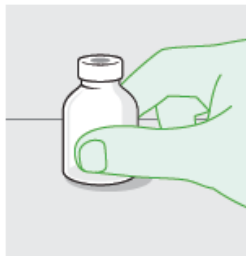


STERIEL

Open alle componenten op een steriele ondergrond.

*Opmerking: prepareer de spuit(en) uit de set. Vervang **geen** van de componenten.*

2. Prepareer de flacon

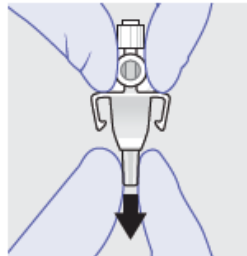


NIET-STERIEL

- A) Klap de dop van de flacon open en plaats deze op een niet-steriele ondergrond.
- B) Reinig het septum met een alcoholdoekje.
- C) Houd de flacon vast zodat de steriele persoon de beluchte flaconspike veilig kan inbrengen.

Het verwijderen van de stop of uitgieten van de flaconinhoud is **niet** toegestaan.

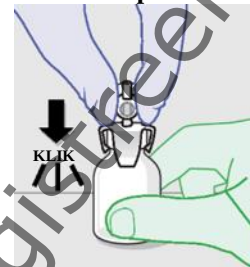
3. Verwijder de beschermhuls



STERIEL

- A) Verwijder de blauwe beschermhuls van de beluchte flaconspike.
- B) Verwijder de lierdop.

4. Bevestig de beluchte flaconspike



STERIEL

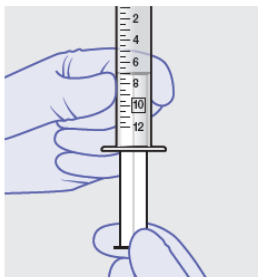
Duw de spike door het septum van de flacon tot deze "vastklikt". Houd de beluchte flaconspike vast bij de hals van de adapter om de steriliteit van de beluchte flaconspike en steriele persoon te behouden.

NIET-STERIEL

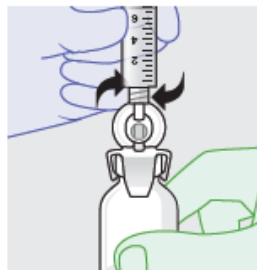
Houd de flacon vast terwijl de steriele persoon de spike aanbrengt.

Opmerking: aanbevolen wordt om dit op een stevige, vlakke ondergrond te doen.

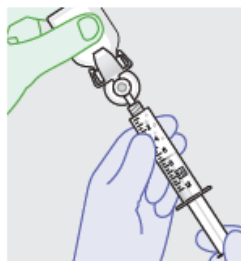
5. Prepareer de spuit



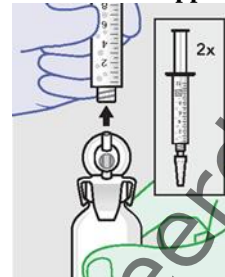
6. Bereid het opzuigen voor



7. Zuig het product op



8. Bevestig de luerlockapplicator



STERIEL

Vul de spuit met dezelfde hoeveelheid lucht als de hoeveelheid van het product dat u wilt opzuigen. Bij stap 7 wordt lucht uit de spuit in de flacon geduwd nadat de flacon is omgekeerd en het product de hals van de flacon heeft gevuld.

STERIEL

Bevestig de met lucht gevulde spuit aan de beluchte flaconspike. *Opmerking: het duwen of pompend omhoog en omlaag bewegen van de plunjerstaaf moet tijdens het opzuigen vermeden worden.*

NIET-STERIEL

Houd de flacon vast tot de spuit is bevestigd.

STERIEL

- A) Keer de flacon om via de spuit.
- B) Laat het product in de hals van de flacon lopen.
- C) Duw lucht in de flacon en wacht tot het luchtbelletje opstijgt.
- D) Zuig het product op in de spuit. Het is normaal dat er kleine luchtbelletjes in de spuit zitten. *Opmerking: het product is erg dik. Het opzuigen kan een paar minuten duren.*

NIET-STERIEL

Indien nodig kunt u de steriele persoon helpen bij het omkeren van de flacon door de niet-steriele flacon vast te houden.

STERIEL

- A) Zet de flacon terug op de niet-steriele ondergrond.
- B) Verwijder de spuit uit de flacon en bevestig de luerlockapplicator.
- C) Zet de spuit op een steriele ondergrond.
- D) (indien nodig) Herhaal stap 5-8 met de tweede spuit.

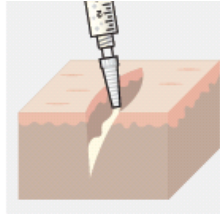
NIET-STERIEL

Houd de flacon indien nodig vast bij bevestiging van de tweede spuit.

Dit geneesmiddel mag alleen vlak voor gebruik worden geprepareerd. Dit geneesmiddel mag niet op een eerder tijdstip worden geprepareerd en bewaard.

Toedieningsinstructies - Deze informatie moet worden bekeken voordat het geneesmiddel voor het eerst wordt gebruikt. Zynrelef mag alleen worden toegediend met de spuit en de luerlockapplicator uit de procedureverpakking.

1. Zynrelef wordt na de laatste irrigatie en afzuiging en vóór de hechting zonder naald op de operatieplaats aangebracht. In geval van meerdere weefsellagen mag Zynrelef alleen na de laatste irrigatie en afzuiging van elke laag vóór sluiting worden aangebracht.
2. Met behulp van de luerlockapplicator die bevestigd is aan de spuit, wordt Zynrelef op de weefsels binnen de operatieplaats aangebracht waar pijn kan ontstaan.
3. Gebruik een toereikende hoeveelheid om de weefsels te bedekken. Zorg dat er bij kleine ruimtes geen overmatige hoeveelheid wordt aangebracht die tijdens sluiting vanuit de operatieplaats naar buiten kan worden gedrukt. Veeg overtollig Zynrelef van de huid af vóór of tijdens het sluiten van de wond.



4. Breng Zynrelef alleen aan op de weefsellagen onder de huidincisie en niet rechtstreeks op de huid.
5. De benodigde hoeveelheid Zynrelef is afhankelijk van het te behandelen weefsel in het operatiegebied. Het maximale totale dosisvolume is ongeveer 14 ml. Zynrelef laat zich gemakkelijk uitsmeren en bedekt een groot gebied.
6. Zynrelef breekt hechtdraden niet af. Wanneer er wordt geknoopt met monofilament hechtdraden, kunnen knopen door contact met Zynrelef losser worden of loskomen door de viscositeit van Zynrelef. Breng zo weinig mogelijk Zynrelef aan in de nabijheid van de incisielijn en veeg vóór het hechten overtollig Zynrelef van de huid af. Met monofilament hechtdraden zijn drie of meer knopen eindigend in een meervoudige overhandknoop (chirurgenknoop) aangeraden. Overweeg gevlochten hechtdraad of hechtdraad met weerhaakjes, in het bijzonder voor sluiting van diepere lagen.

Weggooiën

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

BIJLAGE IV

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobedoelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor bupivacaïne/meloxicam, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over het gebruik van bupivacaïne/meloxicam tijdens de lactatie, gebaseerd op de resultaten van onderzoek HTX-011-220 (waaruit blijkt dat bupivacaïne/meloxicam gedurende 6-8 dagen wordt uitgescheiden in de moedermelk), en informatie over het gebruik tijdens de zwangerschap, gebaseerd op het PRAC-advies voor NSAID-bevattende geneesmiddelen (EMA/CMDh/642745/2022), is het PRAC van mening dat de productinformatie dienovereenkomstig moet worden aangescherpt. Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor bupivacaïne/meloxicam is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) bupivacaïne/meloxicam bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.