

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lixim 70 mg pleister

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke pleister bevat 70 mg etofenamaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Pleister.

10 cm x 14 cm pleister die bestaat uit een witte textiel met een kleurloze, zelfklevende laag en een afpelbare beschermende film.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor de kortdurende symptomatische behandeling van lokale pijn bij acute, ongecompliceerde, verstuikte enkels bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

1 pleister moet elke 12 uur worden aangebracht (in totaal 2 pleisters per dag).

Er mag slechts één pleister tegelijk worden gebruikt.

Alleen voor kortdurend gebruik.

Lixim moet worden gebruikt voor de kortst mogelijke duur die nodig is om de symptomen onder controle te houden. De behandelingstermijn mag niet langer zijn dan 7 dagen. Het therapeutische voordeel van een behandeling die langer duurt dan 7 dagen werd niet vastgesteld.

Speciale populaties

Ouderen

Geen dosisaanpassingen zijn vereist.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor cutaan gebruik.

De pleister mag enkel worden aangebracht op intacte niet-beschadigde huid.

Als de toedieningsplaats zweterig of zeer harig is kan dit interfereren met de adhesie. Er moet voor worden gezorgd dat de pleister stevig wordt aangebracht na het drogen van de huid.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Patiënten die eerder overgevoeligheidsreacties (bijv. astma, bronchospasme, rinitis, angio-oedeem of urticaria) hebben vertoond in reactie op acetylsalicylzuur of andere niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's)
- Gebruik op gebarsten of beschadigde huid bijv. exsudatieve dermatitis, eczeem, geïnfecteerde of ontstoken letsels, brandwonden of open wonden
- Gebruik op ogen, lippen of slijmvliezen
- Tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Om het optreden van bijwerkingen te minimaliseren wordt het aangeraden het geneesmiddel te gebruiken voor de kortst mogelijke duur die nodig is om de symptomen onder controle te houden.

Niet gebruiken met een occlusief verband.

De behandeling moet onmiddellijk worden stopgezet als een huiduitslag ontstaat na het aanbrengen van de pleister.

Bronchospasmen kunnen voorkomen bij patiënten die lijden of eerder hebben geleden aan bronchiaal astma of allergieën.

Blootstelling aan direct zonlicht of zonnebankstraling moet worden vermeden tijdens de behandeling en tot 2 weken erna.

De mogelijkheid op systemische bijwerkingen na het aanbrengen van de pleister kan niet worden uitgesloten als het geneesmiddel wordt aangebracht op grote huidoppervlaktes en gedurende een lange periode.

Niettemin dat de verwachte systemische effecten minimaal zijn, moet de pleister met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een verminderde renale, cardiale of leverfunctie, een actief gastro-intestinaal ulcus of een voorgeschiedenis van een gastro-intestinaal ulcus, inflammatoire darmziekte of hemorragische diathese. Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) moeten voorzichtig worden gebruikt bij oudere patiënten aangezien er een grotere kans is dat zij bijwerkingen ondervinden.

Andere geneesmiddelen die etofenamaat of elk ander niet-steroidaal anti-inflammatoir middel (NSAID) mogen niet gelijktijdig worden gebruikt, niet topicaal, noch systemisch.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aangezien de systemische absorptie van etofenamaat bij het gebruik van de pleister zeer laag is, is het risico op de ontwikkeling van klinisch relevante interacties verwaarloosbaar.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De systemische concentratie van etofenamaat is lager na topicale toediening in vergelijking met systemische formuleringen. Afgaande op ervaring met behandeling met NSAID's met systemische opname, wordt het volgende aangeraden:

Inhibitie van de prostaglandinesynthese kan de zwangerschap en/of de embryonale/foetale ontwikkeling negatief beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologische studies wijzen op een toegenomen risico op miskraam en cardiale malformatie en gastroschisis na het gebruik van een prostaglandinesynthese-inhibitor in het begin van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformatie was toegenomen van minder dan 1%, tot ongeveer 1,5%. Er wordt verwacht dat het risico zal toenemen met de dosis en de duur van de behandeling. Bij dieren werd aangetoond dat de toediening van een prostaglandinesynthese-inhibitor resulteert in een toename van pre- en post-implantatieverlies en embryo-foetale letaliteit. Bovendien werden toegenomen incidenties van verschillende malformaties, waaronder cardiovasculaire, gerapporteerd bij dieren waaraan een prostaglandinesynthese-inhibitor werd toegediend tijdens de organogenetische periode.

Tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap mag etofenamaat niet worden toegediend tenzij het duidelijk noodzakelijk is. Als etofenamaat wordt gebruikt bij een vrouw die zwanger probeert te worden, of tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, moet de dosis zo laag mogelijk worden gehouden en de duur van de behandeling zo kort mogelijk.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap, kunnen alle prostaglandinesynthese-inhibitoren de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonaire toxiciteit (met premature sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie);
- renale disfunctie, dat zich verder kan ontwikkelen tot renaal falen met oligohydramnie.

Tijdens het derde trimester, aan het einde van de zwangerschap, kunnen alle prostaglandinesynthese-inhibitoren de moeder en pasgeborene blootstellen aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een aggregatieremmend effect dat zelfs kan voorkomen bij zeer lage doses.
- inhibitie van baarmoedercontracties die resulteren in vertraagde of verlengde bevalling.

Bijgevolg is etofenamaat gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

Borstvoeding

Etofenamaat gaat in kleine hoeveelheden over in de moedermelk in de vorm van flufenaminezuur.

Bij therapeutische doses van Lixim worden geen effecten op de zuigeling verwacht. Echter, omwille van een gebrek aan gecontroleerde studies bij vrouwen die borstvoeding geven mag het geneesmiddel enkel worden toegediend tijdens borstvoeding op advies van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Onder deze omstandigheden mag Lixim niet worden aangebracht op de borsten van vrouwen die borstvoeding geven, noch op andere grote huidoppervlaktes voor een langere periode (zie rubriek 4.4).

Vruchtbaarheid

Er is geen informatie beschikbaar over de potentiële effecten op de vruchtbaarheid bij de mens.

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

Lixim heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende frequentie categorieën worden gebruikt voor het rapporteren van bijwerkingen:

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $<1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $<1/1.000$)

Zeër zelden ($<1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Stelsel/orgaan klasse	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteem-aandoeningen	Zelden	Overgevoeligheidsreacties, plaatselijke allergische reacties (contactdermatitis)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Dermatitis, bijv. erytheem, pruritus, branderig gevoel, huiduitslag ook papulair, pustuleus of urticarieel
	Zeër zelden	Huidzwelling
	Niet bekend	Fotosensibilisatie

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Overgevoeligheidsreacties werden gerapporteerd na systemisch gebruik van NSAID's. Deze kunnen bestaan uit niet-specifieke allergische reacties en anafylaxie, reacties op de luchtwegen waaronder astma, verergering van astma, bronchospasme of dyspneu, of verschillende huidreacties waaronder verschillende types huiduitslag, pruritus, urticaria, purpura, angio-oedeem en, zeldzamer, exfoliatieve en bulleuze dermatosen (waaronder toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson-syndroom en erythema multiforme). Als één van deze symptomen optreedt, wat zelfs kan voorkomen bij het eerste gebruik, is onmiddellijke medische hulp vereist. Wanneer de pleister gebruikt wordt op een grote huidoppervlakte en gedurende lange tijd, dan kunnen bijwerkingen – die betrekking hebben op een speciaal orgaansysteem of het hele organisme, eveneens mogelijk voorkomend na systemisch gebruik van geneesmiddelen die etofenamaat bevatten – niet worden uitgesloten.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met overdosering van etofenamaatpleister.

Als systemische bijwerkingen zouden optreden door incorrect gebruik of accidentele overdosis (bijv. bij kinderen) van dit geneesmiddel, moeten de algemene maatregelen genomen worden die worden aangeraden voor intoxicatie met niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: topische producten voor gewrichts- en spierpijn; ontstekingsremmende preparaten, niet-steroidalen voor topisch gebruik.

ATC-code: M02AA06

Etofenamaat is een niet-steroidaal anti-inflammatoir analgeticum waarvan werd aangetoond dat het doeltreffend is in inhibitie van de prostaglandinesynthese in de gebruikelijke experimentele inflammatoire diermodellen. Lixim heeft duidelijke verbeteringen laten zien tegenover een placebopleister in twee studies met hetzelfde design waarbij in totaal 236 proefpersonen werden geïncubeerd die leden aan acute ongecompliceerde enkelverstuiking. Een meta-analyse van deze studies vond een gecombineerd LS Means behandelingseffect voor pijn bij beweging, beoordeeld met 100 mm VAS, bij Bezoek 5 (72 uur) van 21,7 mm (Cochrane 95% BI 18,20-25,28) in het voordeel van Lixim ten opzichte van placebo. Lixim vertoonde ook een superieur effect van de behandeling voor pijn bij beweging bij Bezoek 4 (48 uur) en Bezoek 6 (96 uur), met een LS Means van respectievelijk 18,5 mm (15,17 – 21,75) en 23,0 mm (19,21 – 26,72), in vergelijking met placebo.

Een gepoolde analyse toonde dat een betekenisvolle (30%) en optimale (50%) vermindering in pijn bij beweging werd bereikt na een mediane periode van respectievelijk 47,4 uur en 70,3 uur voor Lixim, terwijl de mediane periode voor een placebo pleister respectievelijk 95,8 uur en 167,3 uur was. Tweeënzeventig uur na de start van de behandeling had 56,8% van degenen die Lixim gebruikten een 50% daling in pijn, in vergelijking met 11,9% van degenen die placebo gebruikten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De biologische beschikbaarheid van geneesmiddelen die etofenamaat bevatten is onderhevig aan hoge interindividuele maar ook intra-individuele fluctuaties, die hoofdzakelijk veroorzaakt worden door de toedieningsplaats, het vochtgehalte van de huid en andere factoren.

Wanneer de pleister met etofenamaat om de 12 uur gedurende 7 dagen werd toegediend op de enkels van de gezonde vrijwilligers, waren op dag 7 de gemiddelde maximum plasmaniveaus voor etofenamaat 0,36 ng/ml en voor flufenaminezuur 14,94 ng/ml.

Distributie

De eiwitbinding van etofenamaat is 98% - 99%.

Biotransformatie

Het merendeel ondergaat biliaire en fecale eliminatie in de vorm van tal van metabolieten (hydroxylatie, splitsing van ether en ester) en hun conjugaten.

De aanwezigheid van een enterohepatische circulatie is waarschijnlijk.

Eliminatie

Er werd aangetoond dat 55% van oraal etofenamaat renaal wordt geëxcreteerd. Na intramusculaire toediening werden halfwaardetijden van 10,0 en 10,2 uur gerapporteerd voor respectievelijk etofenamaat en flufenaminezuur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dierproeven vertoonde etofenamaat dat dermaal werd toegediend een lagere toxiciteit in vergelijking met orale toediening vanwege de lage absorptie via de huid. De orale toediening van hogere doses etofenamaat veroorzaakte in dierproeven ulceratie van de gastro-intestinale mucosa dat gepaard ging met bloedverlies in het gastro-intestinaal stelsel. Dit is een bekend effect in de klasse van NSAID's. Milde effecten op de nieren werden geobserveerd.

In vitro en *in vivo* studies van mogelijke genotoxische en carcinogene effecten leverden geen enkel bewijs van genotoxische of carcinogene eigenschappen van etofenamaat.

Etofenamaat passeert de barrière van de placenta. Bij maternaal toxische orale doses, werd een toegenomen incidentie van renale dilatatie en een toegenomen incidentie van additionele ribben bij ratten opgemerkt. De vertraging van de partus en het prematuur sluiten van de ductus arteriosus zijn wel bekende effecten in de klasse van NSAID's.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Zelfklevende laag

Trimethylgesilyleerde polysilicaat alfa-hydro-omega-hydroxypoly(dimethylsiloxaan) polycondensaat met dimethicon

Macrogol 400

Geraffineerde olijfolie

Achterkant

Bi-elastisch polyester materiaal

Bescherm laag

Fluorpolymeer gecoat polyesterfilm

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kartonnen doos met verzegelde sachets gemaakt van papier/polyethyleen/aluminium/ethyleen methacrylzuur polymeer. Elke sachet bevat 2, 5 of 7 pleisters.

De sachet is voorzien van een rits (zip) voor het sluiten ervan na het verwijderen van een enkele pleister.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Gebruikte pleisters moeten worden opgevouwen met de klevende zijde naar binnen toe en op een veilige manier worden vernietigd.

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

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

Drossapharm Arzneimittel Handelsgesellschaft mbH
Wallbrunnstrasse 24
79539 Lörrach
Duitsland
Tel. 07621 1672161
Fax 07621 1672166

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

RVG 122323

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 augustus 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST