

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flexagile crème

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Flexagile crème bevat 35,0 g gezuiverd vloeibaar ethanolisch 60% (V/V) extract van smeerwortel (*Symphytum officinale* L.) [1:2], per 100 g crème.

Hulpstoffen met bekend effect:

100 g crème bevat:

14,0 g arachideolie (pindaolie)

168 mg parahydroxybenzoaat (parabenen)

6,1 g cetylstearylalcohol

190 mg natriumlaurilsulfaat

0,34 g benzylbenzoaat

0,00002 g benzylalcohol

Geuren die allergenen bevatten

Natriumhydroxide (pH-regelaar)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Crème.

Beige, zachte crème met kenmerkende geur.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar:

Flexagile crème wordt gebruikt voor de symptomatische verlichting van milde tot matige lokale pijn als gevolg van spier- en ligamentletsels, bv. sportletsels.

Volwassenen:

Symptomatische verlichting van lichte tot matige lokale pijn door osteoartritis van de knie.

Symptomatische verlichting van acute lichte hoge of lage rugpijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Cutaan gebruik voor volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar.

Tenzij anders voorgeschreven, afhankelijk van de grootte van de te behandelen lichaamsoppervlakte en de ernst van de symptomen, 2 tot 6 cm crème, twee tot drie keer per dag aanbrengen.

Flexagile crème aanbrengen op de te behandelen lichaamszone en zorgvuldig masseren tot de crème volledig is opgenomen. Een crèmeverband kan worden aangebracht in geval van ernstigere klachten.

Hiervoor eenmaal per dag 10 – 20 g crème aanbrengen en afdekken met een geschikt verband. De crème blijven aanbrengen totdat de symptomen verdwijnen of volgens het advies van uw arts.

Gebruik Flexagile crème niet langer dan 1 maand. Er zijn geen gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van Flexagile voor langdurig gebruik.

Pediatrische populatie

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen jonger dan 12 jaar werden nog niet vastgesteld. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar.

Tenzij anders voorgeschreven, is de dosering voor kinderen vanaf 12 jaar dezelfde als voor volwassenen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor smeerwortel, parabenen, pinda's of soja voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Flexagile crème is enkel bestemd voor topisch gebruik.

Flexagile crème mag niet in contact komen met ogen, slijmvliezen of open wonden. Alleen aanbrengen op een intacte huid.

Parahydroxybenzoaten en hun esters (methyl-, ethyl-, propyl-, butyl- en isobutyl-4-hydroxybenzoaat) kunnen allergische reacties uitlokken, zelfs vertraagd.

Cetylstearylalcohol kan plaatselijke huidirritaties veroorzaken (bv. Contactdermatitis).

Dit geneesmiddel bevat 1,9 mg natriumlaurylsulfaat per 1 g crème. Natriumlaurylsulfaat kan lokale huidreacties (zoals een prikkelend of branderig gevoel) veroorzaken of huidreacties veroorzaakt door andere producten verhogen wanneer het op hetzelfde gebied wordt aangebracht.

Patiënten die Flexagile Crème voor de eerste maal gebruiken, testen het product best eerst op een kleine plek bijvoorbeeld de pols om de tolerantie te testen.

Patiënten met een verhoogde gevoeligheid voor allergieën kunnen meer vatbaar zijn voor overgevoelighedsreacties.

Benzylobenzoaat kan lokale irritatie veroorzaken.

Pediatrische patiënten

Het gebruik van Flexagile crème werd niet voldoende bestudeerd bij kinderen. Daarom mag Flexagile crème niet gebruikt worden bij kinderen jonger dan 12 jaar.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische studies uitgevoerd op het effect van mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid.

Aangezien er geen menselijke gegevens beschikbaar zijn, is het potentiële risico niet bekend. In overeenstemming met de algemene medische praktijk, mag het middel niet gebruikt worden zonder medisch advies bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen voorbehoedsmiddel gebruiken.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van smeerwortel extract bij zwangere vrouwen.

Dierenonderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Aangezien er geen menselijke gegevens beschikbaar zijn, is het potentiële risico niet bekend. In overeenstemming met de algemene medische praktijk, mag het middel niet gebruikt worden zonder medisch advies bij zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie beschikbaar over de excretie van smeerwortel vloeibaar extract/metabolieten in moedermelk.

Beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens in dieren hebben de excretie van smeerwortel componenten in melk aangetoond (voor details zie rubriek 5.3).

Aangezien er geen menselijke gegevens beschikbaar zijn, is het potentiële risico niet bekend. In overeenstemming met de algemene medische praktijk, mag het middel niet gebruikt worden zonder medisch advies bij vrouwen die borstvoeding geven.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Uit klinische onderzoeksgegevens blijkt dat bijwerkingen niet vaak werden gemeld en de gegevens zijn gebaseerd op een geringe blootstelling. Daarom vermeldt de lijst hieronder de voorvallen gemeld na het in de handel brengen, op basis van de therapeutische/aanbevolen dosis en waarvan beschouwd wordt dat ze toe te schrijven zijn aan het geneesmiddel.

Aangezien de meeste bijwerkingen gebaseerd zijn op spontane meldingen na het in de handel brengen, is een precieze schatting van de frequentie niet mogelijk.

De hulpstoffen kunnen gelokaliseerde huidreacties veroorzaken. Het gebruik van de crème kan overgevoeligheidsreacties teweegbrengen. Overgevoeligheidsreacties kunnen huidreacties op de toepassingsplaats zijn. In zeldzame gevallen kunnen ook systemische overgevoeligheidsreacties optreden.

De bijwerkingen worden hieronder opgesomd per systeem/orgaanklasse:

Immuunsysteemaandoeningen:

- Systemische overgevoeligheidsreacties van de huid (niet beperkt tot de toepassingsplaats), het maagdarmstelsel, de ogen of het ademhalingsstelsel.
- Overgevoeligheidsreacties op de toepassingsplaats.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

- Contactdermatitis, pijn, eczeem, jeuk, uitslag, branderig gevoel op de huid, erythem.

Medische hulp moet gezocht worden in ernstige gevallen.

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:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Dit geneesmiddel is enkel bedoeld voor uitwendig (topisch) gebruik.

Aanbrengen van grotere doses dan aanbevolen (zie rubriek 4.2) is niet aangeraden.

Er is beperkte informatie over inslikken van het product. Als grotere hoeveelheden van de crème worden ingeslikt, moet de crème die in de mond- of keelholte achtergebleven is verwijderd worden.

De patiënt moet onder nauwlettende observatie blijven en zo nodig een ondersteunende behandeling krijgen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige lokale antirheumatica, ATC-code: M02AX.

Werkingsmechanisme

Het wortelextract van *Symphytum officinale* L. in Flexagile crème heeft een anti-inflammatoir en analgetisch effect, vermindert zwelling en bevordert de granulatie en regeneratie van weefsels. Allantoïne, mucopolysacchariden en tanninen kunnen vermeld worden als de bestanddelen verantwoordelijk voor de werkzaamheid.

Farmacodynamische effecten

De analgetische, ontzwellende en anti-inflammatoire effecten van een crème met smeewortelextract zijn bewezen in verschillende klinische onderzoeken die voldoen aan de ICH-GCP (gerandomiseerde klinische proeven (RCT)). Voor deze onderzoeken werden patiënten gerekruteerd met stompe letsels, licht tot matig pijnlijke gonartrose en acute lichte hoge of lage rugpijn. In deze gevallen verminderde het wortelextract van smeewortel significant de pijn bij beweging, alsook de pijn bij palpatie (drukgevoeligheid) en pijn bij rust. De mobiliteit was ook significant verbeterd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De volgende gecontroleerde klinische onderzoeken bevestigen de werkzaamheid en veiligheid van vloeibaar wortelextract van smeewortel:

In een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek kregen 220 patiënten (153 vrouwen en 67 mannen met een gemiddelde leeftijd van 57,9 jaar) met licht tot matige pijnlijke osteoartritis van de knie ofwel Kytta Salbe (6cm; 3cm/dag) ofwel placebo. De patiënten hebben minder pijn, een beweeglijkere knie en een betere levenskwaliteit (Grube et al. 2007).

Symptomatische verlichting van lichte tot matige pijn door spier- en ligamentletsels:

Voor andere stompe letsels (sportletsels en accidentele letsels) met een intact integument, werd smeewortelextract crème gebruikt voor acute distorsie op verschillende plaatsen in twee klinische en twee postmarketing surveillance studies.

In een gerandomiseerd placebogecontroleerd multicentrisch onderzoek met 142 patiënten met een enkelvervorming (eenzijdige acute enkelverstuiking) was de behandeling met verum, vergeleken met placebo, duidelijk superieur met betrekking tot drukpijnverlichting ($p < 0,0001$), enkeloedeem ($p = 0,0001$), enkelmobiliteit ($p = 0,002$; $p = 0,0116$) (respectievelijk) en algemene werkzaamheid voor zowel de artsen als de patiënten ($p < 0,0001$; $p = 0,0009$).

In een ander gerandomiseerd, enkelblind multicentrisch onderzoek met 164 patiënten met een acute unilaterale enkelverstuiking werd smeewortelcrème vergeleken met diclofenacgel. Geëvalueerd werden de pijnreactie bij druk, omtrek van het gewricht, pijn bij rust en beweging, bewegingshinder, gebruik van noodmedicatie alsook de algemene werkzaamheid en verdraagbaarheid. Het onderzoek toonde niet alleen een vergelijkbare werkzaamheid aan als diclofenacgel, maar gaf ook aan dat het smeewortelextract zelfs superieur kan zijn.

In een onderzoek na het in de handel brengen kregen 163 patiënten smeewortelcrème tegen uiteenlopende aandoeningen, meestal kneuzingen, pijnlijke gewricht symptomen, verstuikingen en pijnlijke spiersymptomen. Tijdens de toetsen zijn de symptomen van pijn bij rust en pijn bij beweging, drukgevoeligheid, bewegingshinder, pijnlijke spierklachten en zwelling significant achteruitgegaan.

In een vergelijkbaar bewakingsonderzoek kregen 162 patiënten dezelfde bereiding tegen uiteenlopende aandoeningen zoals pijnlijke gewrichtsklachten, kneuzingen, pijnlijke spierklachten, verrekkingen of verstuikingen. De belangrijkste symptomen van pijn bij rust en bij beweging, bewegingsbeperking, zwelling en pijnlijke spierspanning verbeterden significant tijdens de observatieperiode.

In totaal 120 patiënten met acute lichte hoge- of lage rugpijn (niet gecombineerd, en niet toe te schrijven aan identificeerbare oorzaken, zoals schijfprolaps, spondylolisthesis, osteomalacie, of artritisonsteking) gebruikten ofwel Kytta Salbe (12cm; 4x/dag) ofwel placebo in een dubbelblind, placebogecontroleerd, multicentrisch, gerandomiseerd klinisch onderzoek dat werd verricht over een periode van 5 dagen. De resultaten toonden een beduidend verschil in behandeling tussen smeewortelextract en placebo met betrekking tot pijn bij beweging en in rust. De pijn en bewegingshinder namen snel af en waren aan elkaar gecorreleerd. (Gianetti et al. 2010).

Staiger en Wegener 2008 onderzochten de verdraagbaarheid en werkzaamheid van Kytta-Salbe bij 306 kinderen tussen 3 en 12 jaar in de indicaties stompe impactletsels zoals kneuzingen, verrekkingen en verstuikingen. In dit niet-interventionele onderzoek brachten de meeste kinderen de zalf driemaal daags aan (57,8 %), sommigen viermaal daags (26,1 %) of tweemaal daags (13,4 %). Daarbij schreven de artsen meestal dezelfde doseringen voor als bij volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder. Voor de totale score van de bevindingen pijn bij palpatie, bewegingsbeperkingen en tekenen van bloedingen was er een duidelijke verbetering in het klinisch resultaat waarneembaar. Bij elke individuele bevinding bleek er een duidelijke remissie of verbetering te zijn.

Het gebruik van Flexagile crème werd onvoldoende bestudeerd bij kinderen. Daarom mag Flexagile crème niet gebruikt worden bij kinderen jonger dan 12 jaar (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tot op heden is slechts gedeeltelijk bekend welke bestanddelen van de geneeskrachtige smeewortelplant verantwoordelijk zijn voor de werkzaamheid. Enkel willekeurig geselecteerde, aparte bestanddelen van het therapeutisch doeltreffende ingrediënt – het extract van de geneeskrachtige plant – kunnen worden onderzocht. En zo worden geen aanwijzingen over de farmacokinetiek van het werkzame bestanddeel verkregen.

Onderzoek naar de farmacokinetiek van het hele geneesmiddel levert geen informatie op over de snelheid of de mate van absorptie, metabolisatie, binding aan plasma-eiwitten of eliminatie van het

werkelijke werkzame bestanddeel. Dit geldt ook voor stellingen over de biologische beschikbaarheid of mogelijke farmacodynamische of farmacokinetische interacties met andere stoffen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Pyrrrolizidinealkaloïden en hun N-oxiden komen voor in veel plantensoorten. In het bijzonder in de Asteraceae en de Boraginaceae, waartoe ook *Symphytum officinale* L. behoort, worden ze veel gevonden. Huisdieren eten dit soort planten en daardoor zijn ze aantoonbaar in bepaalde voedingsmiddelen (zoals melk en honing). De pyrrrolizidinealkaloïden intermedine, symphytine en symviridine worden, meestal in de vorm van N-oxiden, gevonden in *Symphytum officinale* L.

In studies over acute toxiciteit werd leverbeschadiging uitgelokt door ratten te behandelen met geneesmiddel uit gedroogde bladeren. In langetermijnexperimenten op ratten werden tumorinducerende en oncogene effecten vastgesteld. Symphytine, het belangrijkste alkaloïd, blijkt verantwoordelijk te zijn voor dit effect en het heeft ook bewezen mutagene eigenschappen.

Er wordt een speciale procedure gebruikt om meer dan 99% van de pyrrrolizidinealkaloïden uit *Symphytum officinale* L. te verwijderen (specificatie: < 0,35 ppm in het afgewerkte geneesmiddel). De hoeveelheid pyrrrolizidinealkaloïden die voorkomt in een normale dosis van de bereiding, is dus minder dan 10 µg/dag en dit wordt toxicologisch beschouwd als aanvaardbaar voor topische geneesmiddelen. Volgens de beschikbare literatuurgegevens werden geen negatieve effecten vastgesteld met deze hoeveelheid pyrrrolizidinealkaloïden.

Smeerwortelextracten bevatten pyrrrolizidinealkaloïden. Embryotoxische effecten werden aangetoond bij ratten. In deze experimenten is gebleken dat de pyrrrolizidinealkaloïden en hun metabolieten, pyrrolderivaten, door de placenta dringen. De uitscheiding van pyrrrolizidinealkaloïden in moedermelk heeft ook geleid tot toxische effecten. De mutageniciteit van de pyrrrolizidinealkaloïden werd aangetoond in tal van dierenexperimenten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Gezuiverd water

Arachideolie

Cetylstearylalcohol

Glycerolmonostearaat

2-phenoxyethanol

Butyl-, ethyl-, isobutyl-, methyl-, propyl-4-hydroxybenzoaat

Parfumolie (dat benzylbenzoaat, linalool, limoneen, eugenol, hydroxycitronellal, geraniol, farnesol, citral, coumarine, citronellol en benzylalcohol (E519) bevat)

Dennennaaldolie (dat limoneen bevat)

Lavendelolie (dat linalool, limoneen bevat)

Natriumlaurylsulfaat

natriumhydroxide (pH-regelaar)

PPG-1-PEG-9 lauryl glycol ether (Eumulgin L)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Stabiliteit na opening van de verpakking: 1 jaar.

Flexagile crème mag niet meer worden gebruikt na de vervaldatum.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met 12,5 g (monster), 50 g, 100 g of 150 g crème.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

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

P&G Health Belgium BV/SRL
Temselaan 100
1853 Strombeek-Bever

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

BE375961

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

Datum van eerste verlening van de vergunning : 24/08/2010

Datum van laatste verlenging: 05/07/2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 04/2024