

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rheumon i.m., 1 g/2 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Etofenamat

1 Ampulle *Rheumon i.m.* mit 2 ml Injektionslösung enthält 1 g Etofenamat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare ölige Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Symptomatische Behandlung von starken Schmerzen bei

- chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronischer Polyarthritis);
- Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und bei anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen;
- Reizzuständen degenerativer Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen (Arthrosen und Spondylarthrosen);
- Tendovaginitis, Bursitis;
- schmerzhaften Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen.

Hinweis:

Die Injektionslösung ist nur angezeigt, wenn die topische Anwendung von Etofenamat oder eine Einnahme bzw. die Gabe als Zäpfchen eines nicht-steroidalen Antirheumatikums nicht zweckmäßig oder möglich ist. Die Behandlung sollte hierbei in der Regel auch nur als einmalige Injektion erfolgen.

Wegen der verzögerten Wirkstofffreisetzung aus *Rheumon i.m.* ist dieses Präparat nicht zur Einleitung der Behandlung von Erkrankungen geeignet, bei denen ein rascher Wirkungseintritt benötigt wird.

Aufgrund der retardierten Freisetzung des Wirkstoffs aus der öligen Formulierung kann nach Applikation von *Rheumon i.m.* mit einer Wirkdauer von bis zu 24 Stunden gerechnet werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Bei Erwachsenen ist in der Regel eine einmalige Injektion von 2 ml Injektionslösung (1 Ampulle, entsprechend 1000 mg Etofenamat) *Rheumon i.m.* tief intramuskulär ausreichend. Wenn eine weitere Therapie notwendig erscheint, sollte diese oral oder mit Zäpfchen eines nicht-steroidalen Antirheumatikums bzw. wo zweckmäßig mit topischen Darreichungsformen von Etofenamat durchgeführt werden.

Wegen des möglichen Auftretens von anaphylaktischen Reaktionen bis hin zum Schock sollte unter Bereithaltung eines funktionstüchtigen Notfallbestecks, eine Beobachtungszeit von mindestens 1 Stunde

nach Injektion von *Rheumon i.m.* eingehalten werden. Der Patient ist über den Sinn dieser Maßnahme aufzuklären.

Nach Aufbrechen der Ampulle wird die Injektionslösung mit einer Spritze entnommen und nach Wechsel der Nadel mit einer hinreichend langen Injektionsnadel tief in einen Muskel (meist in den Gesäßmuskel) injiziert. Vor dem Einspritzen der Lösung sollte der Spritzenkolben ein wenig zurückgezogen werden, um sicher zu gehen, dass kein Blutgefäß verletzt wurde.

Besondere PatientengruppenÄltere Patienten:

Wegen des möglichen Nebenwirkungsprofils (siehe Abschnitt 4.4) sollten ältere Menschen besonders sorgfältig überwacht werden.

Kinder und Jugendliche:

Da keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen, darf *Rheumon i.m.* bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Rheumon i.m. darf nicht angewendet werden bei

- bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Etofenamat, andere nicht-steroidale Entzündungshemmer oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels;
- gastrointestinalen Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika;
- bestehenden oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretenen peptischen Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung);
- schwerer Herzinsuffizienz;
- Behandlung mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern;
- eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion;
- Schwangerschaft, im letzten Drittel;
- stillenden Frauen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungGastrointestinale Sicherheit

Eine gleichzeitige Anwendung von *Rheumon i.m.* mit anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern, einschließlich so genannten COX2-Hemmern (Cyclooxygenase-2-Hemmern), sollte vermieden werden.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, für die Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2 und gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken weiter unten).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.2).

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera und Perforationen

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAR berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf.

Das Risiko gastrointestinaler Blutungen, Ulzera oder Perforationen ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere bei den Komplikationen Blutung oder Perforationen (siehe Abschnitt 4.3) und bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen.

Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) oder anderen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, benötigen (siehe Abschnitt 4.5), sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z.B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollten jegliche ungewöhnliche Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen) insbesondere am Anfang der Therapie melden.

Vorsicht ist angeraten, wenn die Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z.B. orale Kortikosteroide, Antikoagulanzen wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter der Therapie mit einem NSAR zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

NSAR sollten bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) nur mit Vorsicht angewendet werden, da sich ihr Zustand verschlechtern kann (siehe Abschnitt 4.8).

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer dekompensierter Herzinsuffizienz in der Anamnese sind erforderlich, da Flüssigkeitsanlagerung und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie berichtet wurden.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von manchen NSAR (insbesondere bei hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (zum Beispiel Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um ein solches Risiko für Etofenamat auszuschließen.

Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, bestehender ischämischer Herzerkrankung und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollten mit NSAR nur nach sorgfältiger Abwägung behandelt werden. Vergleichbare Abwägungen sollten auch vor Initiierung einer längerdauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Hochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) gemacht werden.

Hautreaktionen

Unter NSAR-Therapie wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang einschließlich exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte die Therapie mit NSAR abgesetzt werden.

Sonstige Hinweise:

Rheumon i.m. sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden bei

- Patienten mit induzierbaren Porphyrien.

Rheumon i.m. darf nur unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung angewendet werden bei

- Patienten mit Hypertonie;
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen.

Patienten mit Asthma, chronischen obstruktiven Atemwegserkrankungen, Heuschnupfen oder chronischer Nasenschleimhautschwellung (sog. Nasenpolypen), sowie Patienten mit Überempfindlichkeit gegen andere nicht-steroidale Antiphlogistika/Analgetika reagieren häufiger als andere Kranke auf nicht-steroidale Antirheumatika mit Asthmaanfällen (so genannte Analgetika-Intoleranz/Analgetika-Asthma), örtlicher Haut- oder Schleimhautschwellung (sog. Quincke-Ödem) oder Nesselsucht (Urtikaria). Daher darf **Rheumon i.m.** bei diesen Patienten nur unter bestimmten Vorsichtsmaßnahmen (Notfallbereitschaft) und direkter ärztlicher Kontrolle angewendet werden.

Das gleiche gilt auch für Patienten, die auf andere Stoffe allergisch reagieren, z. B. mit Hautreaktionen, Juckreiz oder Nesselfieber.

Etofenamat kann vorübergehend die Thrombozytenaggregation hemmen. Patienten mit Gerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Bei längerdauernder Gabe von **Rheumon i.m.** ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte, der Nierenfunktion sowie des Blutbildes (erste Symptome können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen) erforderlich.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen mit **Rheumon i.m.** sind beschrieben worden bei gleichzeitiger Gabe von folgenden Mitteln:

Kortikoide oder andere nicht-steroidale Entzündungshemmer: Erhöhung des Risikos von Magen-Darm-Blutungen.

Probenecid oder Sulfinpyrazon: Verlangsamung der Ausscheidung von Etofenamat.

Diuretika und sonstige blutdrucksenkende Mittel: Abschwächung der diuretischen bzw. blutdrucksenkenden Wirkung möglich.

Alkohol: Erhöhung des Risikos von Magen-Darm-Blutungen.

Folgende Wechselwirkungen sind bei gleichzeitiger Gabe von anderen nicht-steroidalen Antiphlogistika mit folgenden Mitteln beschrieben worden:

Digoxin-, Phenytoin- oder Lithiumpräparate: Erhöhung des Serumspiegels dieser Arzneimittel möglich.

ACE-Hemmer: Abschwächung der Wirkung dieser Arzneimittel möglich. Bei gleichzeitiger Anwendung kann weiterhin das Risiko für das Auftreten einer Nierenfunktionsstörung erhöht sein.

Kaliumsparende Diuretika: Auftreten einer Hyperkaliämie möglich. Daher ist eine Kontrolle der Kaliumwerte erforderlich.

Die gleichzeitige Einnahme verschiedener nicht-steroidaler Antiphlogistika oder die gleichzeitige Verabreichung von nicht-steroidalen Antiphlogistika mit Glukokortikoiden erhöht das Risiko von Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt.

Methotrexat: Die gleichzeitige Gabe von nicht-steroidalen Antiphlogistika innerhalb von 24 Stunden vor oder nach der Gabe von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat im Blut und einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen.

Ciclosporin: Erhöhung der Nierentoxizität von Ciclosporin möglich.

Vereinzelt wurde über eine Beeinflussung des Blutzuckerspiegels nach Gabe von nicht-steroidalen Antiphlogistika berichtet, die eine Dosisanpassung der antidiabetischen Medikation erforderte. Daher wird bei gleichzeitiger Therapie vorsichtshalber eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

Bisher zeigten klinische Untersuchungen keine Wechselwirkungen zwischen Etofenamat und blutgerinnungshemmenden Mitteln. Trotzdem wird bei gleichzeitiger Therapie vorsichtshalber eine entsprechende Kontrolle des Gerinnungstatus empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für

Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters sollte Etofenamat nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Etofenamat von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden oder wenn es während des ersten oder zweiten Schwangerschaftstrimesters angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesehemmer:

→ den Fötus folgenden Risiken aussetzen:

- kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie);
- Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramniose fortschreiten kann;

→ die Mutter und das Kind, am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:

- mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmer Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
- Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Daher ist Etofenamat während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert.

Stillzeit

Eine Anwendung in der Stillzeit darf nicht erfolgen, da der Wirkstoff in die Muttermilch übergehen kann.

Fertilität

Die Anwendung von Etofenamat kann, wie die Anwendung anderer Arzneimittel, die bekanntermaßen die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, die Fertilität beeinträchtigen und wird daher bei Frauen, die schwanger werden möchten, nicht empfohlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Rheumon i.m. kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen muss berücksichtigt werden, dass sie überwiegend dosisabhängig und interindividuell unterschiedlich sind.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulcerative Stomatitis und Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet. Insbesondere das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen ist abhängig vom Dosissbereich der Therapie mit NSAR und der Anwendungsdauer.

Ödeme, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von manchen NSAR (insbesondere bei hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (zum Beispiel Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist (siehe Abschnitt 4.4).

Funktionsstörungen des Herzens

Sehr selten: Palpitationen, Schmerzen in der Brust und Bluthochdruck.

Vereinzelt kann es zu Herzinsuffizienz kommen.

Blutbildungsstörungen

Selten: Störung der Blutbildung (Anämie, Leukopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie).

Sehr selten: Hämolytische Anämie.

Störungen des Nervensystems

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Erregung, Reizbarkeit, Müdigkeit, Benommenheit und Schwindel.

Sehr selten: Sensibilitätsstörungen, Störungen der Geschmacksempfindung, Ohrensausen und vorübergehende Hörstörungen, Gedächtnisstörungen, Desorientierung, Krämpfe, Angstgefühle, Alpträume, Zittern und Depressionen und andere psychotische Reaktionen.

Augenerkrankungen

Sehr selten: Sehstörungen (Verschwommen- oder Doppeltsehen).

Gastrointestinale Störungen

Häufig: Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und geringfügigen Blutverlusten aus dem Magen-Darm-Trakt, die in Ausnahmefällen eine Anämie verursachen können.

Gelegentlich: Dyspepsie, Flatulenz, Bauchkrämpfen, Inappetenz und gastrointestinale Ulcera (unter Umständen mit Blutung und Durchbruch).

Selten: Hämatemesis, Melaena oder blutigem Durchfall.

Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten dieser Symptome das Arzneimittel abzusetzen und sofort einen Arzt aufzusuchen.

Sehr selten: Stomatitis, Glossitis, Ösophagusläsionen, Beschwerden im Unterbauch (z.B. blutende Colitiden oder Verschlimmerung eines Morbus Crohn/einer Colitis ulcerosa), Obstipation.

Funktionsstörungen der Nieren

Sehr selten: Nierengewebsbeschädigungen (interstitielle Nephritis, Papillennekrose), die mit akuter Niereninsuffizienz, Proteinurie und/oder Hämaturie einhergehen können.

In Einzelfällen kann es zu einem nephrotischen Syndrom kommen.

Funktionsstörungen der Haut

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Hautjucken;

Selten: Urtikaria oder Alopezie.

Sehr selten: Bullöse Exantheme, Ekzeme, Erytheme, Photosensibilisierung, Purpura (auch allergische Purpura) und schwere Verlaufsformen von Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom).

Funktionsstörungen der Leber

Gelegentlich: Erhöhung der Serumtransaminasen.

Selten: Leberschäden (Hepatitis mit oder ohne Ikterus, in Einzelfällen fulminant verlaufend, auch ohne Prodromalsymptome).

Funktionsstörungen der Bauchspeicheldrüse

Sehr selten: Pankreatitis.

Systemische Reaktionen und andere Organsysteme

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen sind möglich. Sie können sich äußern als Schwellungen von Gesicht, Zunge und innerem Kehlkopf mit Einengung der Luftwege, Luftnot bis zum Asthmaanfall, Tachykardie, Blutdruckabfall bis zum bedrohlichen Schock. Bei Auftreten einer dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Sehr selten wurden allergisch bedingte Vaskulitis und Pneumonitis beobachtet.

Selten kann es, besonders bei Patienten mit hohem Blutdruck oder eingeschränkter Nierenfunktion, zum Auftreten von Ödemen (z.B. periphere Ödeme) kommen.

Sehr selten ist im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von nicht-steroidalen Antiphlogistika eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z.B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der nicht-steroidalen Antiphlogistika. Wenn während der Anwendung von *Rheumon i.m.* Zeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern, wird dem Patienten daher empfohlen, unverzüglich den Arzt aufzusuchen. Es ist zu prüfen, ob die Indikation für eine antiinfektiöse/antibiotische Therapie vorliegt.

Gelegentlich kann es bei intramuskulärer Anwendung an der Injektionsstelle zu lokalen Nebenwirkungen (brennendes Gefühl) oder Gewebeschäden wie steriler Abszessbildung, Fettgewebs- und Hautnekrosen (Embolia cutis medicamentosa) kommen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit und ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Als Symptome einer Überdosierung können zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit und Bewusstlosigkeit auftreten. Des Weiteren kann es zu Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen kommen. Ferner sind das Auftreten von gastrointestinalen Blutungen sowie Funktionsstörungen der Leber und der Nieren möglich.

Ein spezifisches Gegenmittel ist nicht bekannt. Im Falle einer Überdosierung ist die Kontaktaufnahme mit einem Giftnformationszentrum zu empfehlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

ATC code: M02AA06

Etofenamat ist ein nicht-steroidales Antiphlogistikum mit analgetischen und antipyretischen Eigenschaften. Die tierexperimentell belegte und durch zahlreiche Humanstudien bestätigte ausgeprägte antiphlogistische Wirkung beruht auf einer Vielzahl von Einzelwirkungen. Etofenamat greift an verschiedenen Stellen in das Entzündungsgeschehen ein: Neben der Hemmung der Prostaglandin-Synthese wurden eine Hemmung der Histaminfreisetzung, eine Bradykinin- und Serotonin-antagonisierende Wirkung, eine Hemmung der Komplementaktivität sowie eine Inhibition der Hyaluronidasefreisetzung festgestellt.

Membranstabilisierende Eigenschaften verhindern die Freisetzung von proteolytischen Enzymen. Es resultiert eine Hemmung exsudativer und proliferativer Entzündungsprozesse; anaphylaktische und Fremdkörperreaktionen werden reduziert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Plasmaspiegel**

Die Freisetzung von Etofenamat aus dem Öldepot erfolgt bei *Rheumon i.m.* protrahiert, so dass mit einer längeren Wirkdauer als bei wasserlöslichen Injektionsformen anderer vergleichbarer Stoffe gerechnet werden kann.

Die Etofenamat-Kinetik nach Injektion von *Rheumon i.m.* ist altersunabhängig. Die Plasmaspiegelkurven von älteren und jüngeren Patienten sind nahezu deckungsgleich.

Proteinbindung

Die Proteinbindung liegt bei 98 %–99 %.

Metabolisierung und Elimination

Die Etofenamat-Ausscheidung erfolgt in Form von zahlreichen Metaboliten (Hydroxylierung, Ether- und Esterspaltung) und deren Konjugaten zu 35 % renal und in hohem Maße biliär, respektive fäkal.

Das Vorliegen eines enterohepatischen Kreislaufs ist wahrscheinlich.

Bioverfügbarkeit

Die relative Bioverfügbarkeit von intramuskulär verabreichtem Etofenamat (*Rheumon i.m.*, Injektionslösung) beträgt im Vergleich zur oral applizierten Flufenaminsäure (Tabletten) 91 %.

Die maximalen Etofenamat-Plasmaspiegel ($C_{\max} = 0,633 \mu\text{mol/l} \pm 0,232 \mu\text{mol/l}$) werden durchschnittlich 5,67 Stunden ($5,67 \text{ h} \pm 2,66 \text{ h}$) nach Verabreichung von *Rheumon i.m.* erreicht. Die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) beträgt $8,95 \mu\text{mol}\cdot\text{h/l} \pm 3,51 \mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**Subchronische und chronische Toxizität**

Subchronische Toxizitätsprüfungen wurden an verschiedenen Tierspezies vorgenommen. Studien mit einjähriger Dauer und oraler Anwendung wurden an Ratten (7, 27, 100 mg/kg KG/Tag) und Affen (7, 27, 100 mg/kg KG/Tag) durchgeführt. Bei Ratten kam es unter 100 mg/kg KG/Tag zur Ausbildung von Blutungen und Ulzera im Magen/Darmbereich mit nachfolgenden Peritonitiden und erhöhter Mortalität.

Die hohe Dosis führte bei Affen zur Verminderung des Körper- und Thymusgewichts sowie des Hämoglobins.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Die in-vitro- und in-vivo-Untersuchungen zur Induktion von Gen- und Chromosomenmutationen verliefen negativ. Eine mutagene Wirkung erscheint hinreichend sicher ausgeschlossen.

In Langzeitstudien mit oraler Anwendung an Ratten und Mäusen ergab sich kein Hinweis auf ein tumorerzeugendes Potential von Etofenamat.

Reproduktionstoxizität

Etofenamat passiert die Plazenta.

Im Tierversuch lag die embryotoxische Dosis unterhalb der maternaltoxischen. Bei der Ratte zeigten sich ab einer Dosis von

21 mg/kg KG oral (Tag 6–15 p.c.) vermehrt Dilatationen des Nierenbeckens sowie eine erhöhte Inzidenz von 14 Rippenpaaren ab 7 mg/kg KG oral (Tag 6–15 p.c.) bei Jungtieren behandelter Muttertiere.

Etofenamat wird als Flufenaminsäure mit der Muttermilch ausgeschieden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mittelkettige Triglyceride

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit beträgt 4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung zu 1 Ampulle mit 2 ml Injektionslösung **[N 1]**
Klinikpackung zu 5 Ampullen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

MEDA Manufacturing GmbH
Neurather Ring 1
51063 Köln

Mitvertrieb:
MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstr.1
61352 Bad Homburg
Telefon 06172 888 01

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr.: 6444.00.03

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

20. Februar 1990

Datum der letzten Verlängerung
21. Februar 2000

10. STAND DER INFORMATION

März 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt