

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rheumon®-Depot-Ampullen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle enthält 1000 mg Etofenamat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Gelbliche, klare, ölige Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

- Behandlung von akuten und chronischen Erkrankungen der Weichteile des Bewegungs- und Stützapparates (z. B. Muskelrheumatismus, Periathropathia humeroscapularis, Lumbago, Ischialgie, Tendovaginitis, Bursitis) und Spondylitis ankylosans (M. Bechterew)
- Entzündliche Überlastungs- und Abnützungserscheinungen der Wirbelsäule und Gelenke (aktivierte Spondylarthrosen und Arthrosen)
- Behandlung von stumpfen Verletzungen (z. B. Sportverletzungen) wie Prellungen, Verstauchungen, Zerrungen
- Behandlung postoperativer Schmerzen und Schwellungen
- Unterstützende Therapie der chronischen Polyarthritits

Rheumon-Depot-Ampullen werden angewendet bei Erwachsenen.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung bei Erwachsenen

1 Ampulle.

Etofenamat ist nur zur kurzzeitigen Anwendung gedacht. Die Anwendung einer Injektion ist normalerweise ausreichend, um die Beschwerden zu lindern. Bei Bedarf kann die Injektion jedoch im Abstand von jeweils 16 Stunden wiederholt werden. Nach dem derzeitigen Erfahrungsstand dürfen allerdings nicht mehr als insgesamt 3 Ampullen pro Behandlungszyklus über 48 h appliziert werden.

Dosierung bei Kindern und Jugendlichen

Da keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen, dürfen Rheumon-Depot-Ampullen bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden.

Ältere Patienten

Für ältere Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Folgen von Nebenwirkungen. Wenn eine Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSARs) als notwendig erachtet wird, ist im Allgemeinen die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Dauer anzuwenden. Der Patient ist während der NSAR-Therapie regelmäßig auf gastrointestinale Blutungen zu überwachen. Rheumon-Depot-Ampullen sind nur bei sorgfältiger medizinischer Beobachtung bei älteren Patienten anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung bei Leber- bzw. Niereninsuffizienz

Rheumon-Depot-Ampullen sind bei schwerer Leber- und/oder Niereninsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Zur intramuskulären Anwendung.

Tief intramuskuläre Injektion (üblicherweise intragluteal). Bei wiederholter Anwendung ist jeweils die Injektionsstelle zu wechseln. Es ist eine Aspirationskontrolle durchzuführen.

Dauer der Anwendung

Zur kurzzeitigen Behandlung. Nicht mehr als 3 Ampullen mit mindestens jeweils 16 Stunden Abstand anwenden. Über den Zeitpunkt und die Notwendigkeit der Wiederholung eines Behandlungszyklus entscheidet der behandelnde Arzt.

4.3. Gegenanzeigen

Rheumon-Depot-Ampullen dürfen nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegen Flufenaminsäure und andere NSARs, vor allem bei Patienten, die an Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellung (Nasenpolypen) oder chronischen Atemwegserkrankungen leiden
- Störungen der Hämatopoese
- Behandlung mit Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern
- gastrointestinalen, zerebrovaskulären oder anderen aktiven Blutungen
- gastrointestinalen Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit NSARs
- bestehenden oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretenen peptischen Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung)
- schwerer Herzinsuffizienz
- schwerer Leber- und/oder schwerer Niereninsuffizienz
- Schwangerschaft im dritten Trimester und in der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Kindern und Jugendlichen

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nicht mehr als insgesamt 3 Ampullen pro Behandlungszyklus über 48 h applizieren!

Die Injektion muss streng i.m. (üblicherweise tief intragluteal) vorgenommen werden (Aspirationskontrolle). Bei fälschlich intravasaler Applikation können schwere Gewebeschäden auftreten.

Wegen des möglichen Auftretens von anaphylaktischen Reaktionen (siehe Abschnitt 4.8) bis hin zum Schock sollte unter Bereithaltung eines funktionstüchtigen Notfallbestecks eine Beobachtungszeit von mindestens 1 Stunde nach Injektion von Rheumon-Depot-Ampullen eingehalten werden.

Bei Neuauftreten oder Verschlechterung von Symptomen einer Infektion während der Anwendung von Rheumon-Depot-Ampullen ist unverzüglich ein Arzt aufzusuchen. Es ist zu prüfen, ob die Indikation für eine antiinfektiöse/antibiotische Therapie vorliegt (siehe Abschnitt 4.8).

Gelegentlich wurde eine Erhöhung der Serumtransaminasen und vereinzelt Nierengewebsbeschädigungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8), weshalb bei entsprechender Disposition bzw. wiederholter Anwendung eine Kontrolle der Leber- und Nierenwerte empfohlen wird.

Eine gleichzeitige Anwendung von Rheumon-Depot-Ampullen mit anderen NSARs, einschließlich sogenannten COX-2-Hemmern (Cyclooxygenase-2-Hemmern), sollte vermieden werden.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2).

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera und Perforationen

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSARs 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 Perforation (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, sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollten jegliche ungewöhnlichen Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen) melden, insbesondere am Anfang der Therapie. Vorsicht ist angeraten, wenn die Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Kortikosteroide, Antikoagulantien wie Warfarin oder Phenprocoumon, 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 und sofort ein Arzt aufzusuchen.

NSARs 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).

Ältere Patienten

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

Kardiovaskuläre, renale und hepatische Beeinträchtigung

Die Behandlung mit NSARs kann zu einer dosisabhängigen Reduktion der Prostaglandinbildung und zu einer Verminderung der Nierendurchblutung führen, wodurch eine manifeste renale Dekompensation ausgelöst werden kann. Hochrisikopatienten für eine solche Reaktion sind Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, Herzinsuffizienz, Leberfunktionsstörungen, sowie Patienten, die Diuretika einnehmen und ältere Patienten. Die Überwachung der Nierenfunktion ist bei diesen Patienten angeraten (siehe Abschnitt 4.3).

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 Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie berichtet wurden.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von manchen NSARs (insbesondere bei hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z. B. 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, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollten mit NSARs nur nach sorgfältiger Abwägung behandelt 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 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 NSARs abgesetzt werden.

Sonstige Hinweise

Rheumon-Depot-Ampullen sollten bei Patienten mit induzierbaren Porphyrien nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

Rheumon-Depot-Ampullen dürfen direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen und bei älteren Patienten nur unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung angewendet werden.

Patienten mit Asthma, chronischen obstruktiven Atemwegserkrankungen, Heuschnupfen oder chronischer Nasenschleimhautschwellung (sog. Nasenpolypen), sowie Patienten mit Überempfindlichkeit gegen andere NSARs reagieren häufiger mit Asthmaanfällen (so genannte Analgetika-Intoleranz/Analgetika-Asthma), örtlicher Haut- oder Schleimhautschwellung (sog. Quincke-Ödem) oder Nesselsucht (Urtikaria). Daher dürfen Rheumon-Depot-Ampullen 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 Patienten mit systemischem Lupus erythematodes und Mischkollagenosen besteht ein erhöhtes Risiko einer aseptischen Meningitis (siehe Abschnitt 4.8).

Die Anwendung von Etofenamat sollte beim Vorliegen einer Varizella-Zoster Infektion (Windpocken, Herpes zoster) nur unter sorgfältiger ärztlicher Beobachtung erfolgen, da ein möglicherweise erhöhtes Risiko von schwerwiegenden Hautreaktionen besteht.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kortikosteroide:

Die gleichzeitige Anwendung von NSARs und Kortikosteroiden kann das Risiko für gastrointestinale Ulzera und Blutungen verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Thrombozyteninhibitoren und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI):

Die gleichzeitige Anwendung von NSARs mit diesen Wirkstoffen kann das Risiko für gastrointestinale Blutungen erhöhen.

Andere Analgetika einschließlich COX-2 Hemmer:

Eine gleichzeitige Einnahme mit anderen NSARs (z. B. Aspirin), einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2 Hemmer ist zu vermeiden, da durch die gleichzeitige Gabe verschiedener NSARs das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen erhöht werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

Probenecid oder Sulfinpyrazon:

Verlangsamung der Ausscheidung von Etofenamat.

Alkohol:

Erhöhung des Risikos von Magen-Darm-Blutungen.

Antikoagulantien:

NSARs können die Wirkung von Antikoagulantien wie Warfarin oder Phenprocoumon (siehe Abschnitt 4.4) verstärken. Bisher zeigten klinische Untersuchungen keine Wechselwirkungen zwischen Etofenamat und blutgerinnungshemmenden Mitteln. Trotzdem wird bei gleichzeitiger Therapie vorsichtshalber eine entsprechende Kontrolle des Gerinnungsstatus empfohlen.

Diuretika und sonstige blutdrucksenkende Mittel:

Die Wirksamkeit verschiedener Diuretika (Furosemid, Thiazide, Spironolaktone) bzw. Antihypertonika (z. B. Betablocker) kann durch Rheumon-Depot-Ampullen herabgesetzt werden.

Antidiabetika:

Die Wirkung oraler Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp kann verstärkt werden.

Folgende Wechselwirkungen sind von anderen NSARs bekannt und können daher nicht ausgeschlossen werden:

- Digoxin-, Phenytoin- oder Lithiumpräparate: Erhöhung des Serumspiegels dieser Arzneimittel möglich.
- ACE-Hemmer: Neben einer Abschwächung der Wirkung kann das Risiko für das Auftreten einer Nierenfunktionsstörung erhöht sein.
- Kaliumsparende Diuretika: Auftreten einer Hyperkaliämie möglich. Daher ist eine Kontrolle der Kaliumwerte erforderlich.
- Die Kombination verschiedener NSARs erhöht das Risiko von Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt.
- Methotrexat: Die gleichzeitige Gabe von NSARs 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.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Inhibierung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft bzw. die embryofötale Entwicklung ungünstig beeinflussen.

Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten, kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandin-Synthesehemmers in der frühen Schwangerschaft hin. Das Gesamtrisiko für kardiovaskuläre Missbildungen wurde von weniger als 1 % auf mehr als ca. 1,5 % erhöht. Das Risiko erhöht sich vermutlich mit der Dosis und der Dauer der Therapie.

Die Gabe von Prostaglandin-Synthesehemmern führte in Tierstudien zu einem erhöhten Prä- und Postimplantationsverlust und zu erhöhter embryofötaler Letalität. Weiters wurde bei Tieren, denen in der Phase der Organogenese ein Prostaglandin-Synthesehemmer verabreicht worden ist, eine höhere Rate verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Rheumon-Depot-Ampullen ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat. Somit sollte Etofenamat während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters 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, ist die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten. Nach einer mehrtägigen Anwendung von Rheumon-Depot-Ampullen ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Rheumon-Depot-Ampullen sollten abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesehemmer:

→ den Fötus folgenden Risiken aussetzen:

- kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie);
- Nierenfunktionsstörung (siehe oben);

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

- mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender 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

Rheumon-Depot-Ampullen dürfen in der Stillzeit nicht verabreicht werden, da der Wirkstoff in die Muttermilch übergehen kann.

Fertilität

Die Anwendung von Etofenamat kann die Fertilität beeinträchtigen und wird daher bei Frauen, die schwanger werden möchten, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben, schwanger zu werden oder gerade auf Infertilität untersucht werden, ist das Absetzen von Etofenamat in Betracht zu ziehen.

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

Rheumon-Depot-Ampullen können auch bei bestimmungsgemäßen Gebrauch das Reaktionsvermögen im Straßenverkehr oder bei der Bedienung von Maschinen beeinträchtigen (z. B. Vertigo, Benommenheit, Sehstörungen). Dies gilt in verstärktem Maße in Kombination mit Alkohol.

4.8. Nebenwirkungen

Bei den folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen muss berücksichtigt werden, dass sie überwiegend dosisabhängig und interindividuell unterschiedlich sind. Insbesondere das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen (Gastritiden, Erosionen, Ulcera) ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

Sehr häufig (>1/10)

Häufig (>1/100, <1/10)>
Gelegentlich (>1/1.000, <1/100)
Selten (>1/10.000, <1/1.000)
Sehr selten (<1/10.000), einschließlich gemeldeter Einzelfälle
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, Diarrhoe, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis und Verschlimmerung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.

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

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten: Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen*

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Panzytopenie (Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie)

Sehr selten: hämolytische Anämie

Nicht bekannt: Aplastische Anämie

Erkrankungen des Immunsystems:

Gelegentlich: Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen**

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Anorexie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Agitation, Desorientierung, Angstgefühle, Alpträume, Depressionen und andere psychotische Reaktionen

Sehr selten: Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Vertigo, Benommenheit, Schläfrigkeit

Sehr selten: Störungen der Geschmacksempfindung, Gedächtnisstörungen, Zittern

Nicht bekannt: Optische Neuritis und Parästhesie, aseptische Meningitis***

Augenerkrankungen

Sehr selten: Sehstörungen (Verschwommen- oder Doppeltsehen)

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Sehr selten: Tinnitus und vorübergehende Hörstörungen

Herzerkrankungen

Sehr selten: Palpitationen, vereinzelt kann es zu Herzinsuffizienz kommen

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Bluthochdruck

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nicht bekannt: allergische Alveolitis (Pneumonitis)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, okkulte Magen-Darm-Blutverluste, die in Ausnahmefällen eine Anämie verursachen können.

Gelegentlich: Dyspepsie, Flatulenz, Bauchkrämpfe, gastrointestinale Ulcera

Selten: Haematemesis, Melaena, hämorrhagische Diarrhoe

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

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Hepatitis mit oder ohne Ikterus, in Einzelfällen fulminant verlaufend, auch ohne Prodromalsymptome

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag, Hautjucken, leukozytoklastische Vaskulitis

Selten: Urtikaria, Alopezie

Sehr selten: Bullöse Exantheme, Ekzeme, Erytheme, Photosensibilisierung, Purpura (auch Purpura Schönlein-Henoch) und schwere Verlaufsformen von Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr selten: Muskelspasmen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Ödeme (z. B. periphere Ödeme), besonders bei Patienten mit hohem Blutdruck oder eingeschränkter Nierenfunktion

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Reizbarkeit, Müdigkeit, Schmerzen in der Brust, lokale Nebenwirkungen an der Injektionsstelle****

Nicht bekannt: Unwohlsein

Untersuchungen

Gelegentlich: Erhöhung der Serumtransaminasen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

* Sehr selten ist im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von NSARs eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der NSARs. Wenn während der Anwendung von Rheumon-Depot-Ampullen 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.

** *Überempfindlichkeitsreaktionen* wurden nach der Behandlung mit NSARs berichtet. Diese können aus

(a) unspezifischen allergischen Reaktionen (z. B. Gesichts-, Zungen- und Innenlarynx-Schwellung) und Anaphylaxie (z. B. Tachykardie, Hypotonie und lebensbedrohlichen Schock),

(b) Reaktivität der Atemwege mit Asthma, verschärftem Asthma, Bronchospasmus oder Dyspnoe, oder

(c) verschiedene Hautkrankheiten, einschließlich Hautausschlägen verschiedener Arten, Pruritus, Urtikaria, Purpura, Angioödem und seltenen exfoliativen und bullösen Dermatosen (einschließlich epidermale Nekrolyse und Erythema multiforme) bestehen.

Sobald eines dieser Symptome auftritt, was nach der ersten Verabreichung bereits möglich ist, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

*** *Aseptische Meningitis (vor allem bei Patienten mit vorhandenen Autoimmunerkrankungen wie systemischer Lupus erythematodes, gemischte Bindegewebserkrankungen)* mit Symptomen wie Nackensteife, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Desorientierung (siehe Abschnitt 4.4).

**** Nach intramuskulärer Verabreichung können an der Injektionsstelle Brennen oder Gewebeschäden, wie sterile Abszessbildung, Fettgewebe- oder Hautnekrose (Arzneimittel-induzierte Hautembolie) auftreten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax. +43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

a) Symptome der Überdosierung:

Bei Überdosierung können zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel oder Benommenheit bis hin zur 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 Niere möglich.

b) Maßnahmen bei Überdosierung:

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die Behandlung erfolgt symptomatisch, z. B. müssen der Wasser- und Elektrolythaushalt überprüft und eventuelle Störungen entsprechend ausgeglichen werden.

Sollte die Überdosierung durch orale Einnahme erfolgt sein, empfiehlt sich die Durchführung von Maßnahmen zur Unterbindung der Resorption (z. B. Verabreichung von Aktivkohle).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika
ATC-Code: M01A

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-Depot-Ampullen i.m. protrahiert, so dass mit einer längeren Wirkdauer als bei wasserlöslichen Injektionsformen anderer vergleichbarer Stoffe gerechnet werden kann. Die Wirkung tritt im Allgemeinen 1-2 Stunden nach der Applikation ein. Die antiphlogistischen und analgetischen Wirkungen halten etwa 24 Stunden an.

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

Proteinbindung

Die Plasmaproteinbindung beträgt 98 – 99 %. Es findet eine Anreicherung im Entzündungsgebiet (auch in Synovialflüssigkeit und Synovialgewebe) statt.

Biotransformation 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.

Nach Injektion von 1000 mg Etofenamat wurden freie und konjugierte Flufenaminsäure, 5-Hydroxy-, und 4-Hydroxy-Flufenaminsäure (5-OH-flu, 4-OH-flu) als Hauptmetaboliten im Urin gefunden. Daneben wurden einige untergeordnete Metaboliten gefunden.

Die Hydroxyderivate der Flufenaminsäure zeigen keinerlei pharmakologische Aktivität. Die Eliminationshalbwertszeit der Flufenaminsäure liegt zwischen 7 und 9 Stunden. Die Ergebnisse der i.m. Injektion einer öligen Etofenamat-Lösung zeigten eine lineare dosisabhängige Kinetik.

Bei Bedarf kann das Injektionsintervall bis auf 16 Stunden verkürzt werden, ohne dass ein Kumulationsrisiko besteht. Steady state-Plasmakonzentrationen werden bereits nach 2 Injektionen erzielt.

Bioverfügbarkeit

Die relative Bioverfügbarkeit von intramuskulär verabreichtem Etofenamat 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-Depot-Ampullen 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

Chronische Untersuchungen an verschiedenen Tierspezies mit einer Dauer bis zu einem Jahr zeigten in toxischen Dosen von oral appliziertem Etofenamat die für NSARs typischen Veränderungen (vor allem Schleimhautläsionen im Gastrointestinaltrakt und Nierenveränderungen). Die Noeffect-Dosen lagen deutlich über den humantherapeutischen Dosen.

Die *in-vitro* und *in-vivo*-Untersuchungen zur Induktion von Gen- und Chromosomenmutationen verliefen negativ. Hinweise auf mögliche mutagene oder tumorerzeugende Wirkungen liegen derzeit nicht vor.

Reproduktionstoxizität

In-tierexperimentellen Untersuchungen 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 behandelte Muttertiere.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Mittelkettige Triglyceride

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Behältnis:

Glasampulle aus farblosem Glas (Typ I)

Packungsgröße:

1 x 2 ml, 3 x 2 ml, BP 5 x (3 x 2ml)

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatrix Austria GmbH, 1110 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-18420

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. April 1988

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Januar 2018

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2024

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig