

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 und Art 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.* einge-

halten 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.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere PatientengruppenÄltere Patienten:

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

Kinder und Jugendliche:

Rheumon i.m. ist bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.3 Gegenanzeigen

Rheumon i.m. darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Etofenamat oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels;
- Patienten, die bereits Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Asthma, Bronchospasmus, Rhinitis, Angioödem oder Urtikaria) gegenüber Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR) gezeigt haben;
- ungeklärten Blutbildungsstörungen;
- zerebrovaskulären oder andere aktiven Blutungen;
- 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;
- schwerer Leber- und Niereninsuffizienz;
- Behandlung mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern;
- Schwangerschaft, im letzten Drittel (siehe Abschnitt 4.6);
- stillenden Frauen;
- Kindern und Jugendlichen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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).

Herz-Kreislauf-, Nieren- und Leberfunktionsstörungen:

Die Verabreichung eines nicht-steroidalen Entzündungshemmers kann eine dosisabhängige Reduktion der Prostaglandinbildung und Nierenversagen verursachen. Das größte Risiko tragen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Herz- oder Leberfunktionsstörungen, unter Diuretika-Therapie und ältere Menschen. Die Nierenfunktion sollte bei diesen Patienten überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.3).

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 Flüssigkeitseinlagerung 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 Porphyrinen.

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

- Älteren Patienten;
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen.

Patienten mit Asthma, chronischen obstruktiven Atemwegserkrankungen, Heuschnupfen oder chronischer Nasenschleimhautschwellung (sog. Nasenpolypen), 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 Anwendung von NSAR 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.

Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI): Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (s. Abschnitt 4.4).

Andere nicht-steroidale Entzündungshemmer einschließlich COX2-Hemmern (Cyclooxygenase-2-Hemmern):

Die Anwendung von mehr als einem nicht-steroidalen Entzündungshemmer sollte vermieden werden, da die gleichzeitige Gabe mehrerer NSAR das Risiko von Nebenwirkungen steigert (s. Abschnitt 4.4).

Antikoagulantien: NSAR können die Wirkung von Antikoagulantien wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

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.

Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen wurde von weniger als 1% auf ungefähr 1,5% erhöht. 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

Patienten können relevante Nebenwirkungen (wie z. B. Schwindel oder Sehstörungen), bemerken, die das Reaktionsvermögen bzw. die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und/oder das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Patienten, die diese Symptome bemerken, dürfen nicht mit dem Auto oder anderen Fahrzeugen fahren oder keine Maschinen bedienen. Die genannten Effekte werden in Kombination mit Alkohol verstärkt.

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. Insbe-

sondere das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen ist abhängig vom Dosisbereich 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).

Siehe Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Eine *Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen* (z.B. *Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis*) ist im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von nicht-steroidalen Antiphlogistika 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

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr selten	Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	Störung der Blutbildung (Panzytopenie, Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie).
	Sehr selten	Hämolytische Anämie
	Nicht bekannt	Aplastische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Inappetenz
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Erregung
	Sehr selten	Desorientierung, Angstgefühle, Alpträume, Depressionen und andere psychotische Reaktionen
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Benommenheit und Schwindel
	Sehr selten	Sensibilitätsstörungen, Störungen der Geschmacksempfindung, Gedächtnisstörungen und Zittern
Augenerkrankungen	Sehr selten	Sehstörungen (Verschwommen- oder Doppeltsehen)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Sehr selten	Ohrensausen und vorübergehende Hörstörungen
Herzerkrankungen	Sehr selten	Palpitationen, Schmerzen in der Brust Vereinzelt kann es zu Herzinsuffizienz kommen.
Gefäßerkrankungen	Sehr selten	Bluthochdruck
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr selten	Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und geringfügige Blutverluste aus dem Magen-Darm-Trakt, die in Ausnahmefällen eine Anämie verursachen können.
	Gelegentlich	Dyspepsie, Flatulenz, Bauchkrämpfe und gastrointestinale Ulcera (unter Umständen mit Blutung und Durchbruch).
	Selten	Gastritis, Hämatemesis, Melaena oder blutiger Durchfall. Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten dieser Symptome das Arzneimittel abzusetzen und sofort einen Arzt aufzusuchen.
	Sehr selten	Ulcerative Stomatitis, Glossitis, Ösophagusläsionen, Beschwerden im Unterbauch (z. B. blutende Colitiden oder Verschlimmerung eines Morbus Crohn/einer Colitis ulcerosa), Obstipation und Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Leberschäden (Hepatitis mit oder ohne Ikterus, in Einzelfällen fulminant verlaufend, auch ohne Prodromalsymptome).

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Hautjucken
	Selten	Urtikaria oder Alopezie
	Sehr selten	Bullöse Exantheme, Ekzeme, Erytheme, Purpura (auch allergische Purpura) und schwere Verlaufsformen von Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom), allergisch bedingte Vaskulitis der kleinen Hautgefäße (leukozytoklastische Vaskulitis)
	Nicht bekannt	Photosensitivität
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr selten	Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten	Es kann besonders bei Patienten mit hohem Blutdruck oder eingeschränkter Nierenfunktion, zum Auftreten von Ödemen (z. B. periphere Ödeme) kommen.
	Sehr selten	Nierengewebschädigungen (interstitielle Nephritis, Papillennekrose), die mit akuter Niereninsuffizienz, Proteinurie und/oder Hämaturie einhergehen können.
	Nicht bekannt	In Einzelfällen kann es zu einem nephrotischen Syndrom kommen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Reizbarkeit, Müdigkeit Bei intramuskulärer Anwendung kann es an der Injektionsstelle zu lokalen Nebenwirkungen (brennendes Gefühl) oder Gewebeschäden wie steriler Abszessbildung, Fettgewebs- und Hautnekrosen (Embolia cutis medicamentosa) kommen.
Untersuchungen	Gelegentlich	Erhöhung der Serumtransaminasen

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.

Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen nach der Anwendung von NSAR berichtet. Diese können bestehen aus (a) unspezifischen allergischen Reaktionen (z.B. Gesicht-, Zungen- und Kehlkopfschwellung) und Anaphylaxie (z.B. Tachykardie, Hypotonie und lebensbedrohlichen Schock), (b) Reaktivität der Atemwege mit Asthma, verstärktem Asthma, Bronchospasmus oder Dyspnoe, oder (c) verschiedene Hautreaktionen, einschließlich Hautausschläge verschiedener Arten, Pruritus, Urtikaria, Purpura, Angioödem und seltener exfoliativen und bullösen Dermatosen (einschließlich toxischer epidermaler Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom und Erythem multiforme). Sobald eines dieser Symptome erscheint, was nach der ersten Anwendung bereits möglich ist, ist sofortige medizinische Hilfe erforderlich.

Die Symptomatik einer aseptischen Meningitis mit Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber oder Bewusstseinsstrübung wurde unter Anwendung von NSAR beobachtet. Prädisponiert scheinen Patienten mit Autoimmunerkrankungen (systemischer Lupus erythematoses, gemischte Bindegewebserkrankung) zu sein.

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

Symptome

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.

Behandlung

Ein spezifisches Gegenmittel ist nicht bekannt.

Im Fall einer Überdosierung sollte eine symptomatisch-unterstützende Therapie erfolgen. 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 h \pm 2,66 h) nach Verabreichung von *Rheumon i.m.* erreicht. Die Fläche unter der

Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) beträgt
8,95 µmol*h/l ± 3,51 µmol*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 $\overline{\text{N1}}$
Klinikpackung zu 5 oder 10 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

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. Februar 1990

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. Februar 2000

10. STAND DER INFORMATION

November 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt