

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rheumesser 3 ml - Ampullen

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle zu 3 ml enthält:

Kebuzon	450 mg
Salicylamid-O-essigsäure	150 mg
Dexamethason	3,5 mg
Cyanocobalamin (Vitamin B <sub>12</sub> )	2,5 mg
Lidocain	5 mg

Sonstiger Bestandteil: 1 Ampulle zu 3 ml enthält ca. 62,20 mg Natriumhydroxid  
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare rote Lösung, pH-Wert 7,6 bis 8,0.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Rheumesser wird angewendet bei Erwachsenen.

Zur Kurzzeitbehandlung akuter schmerzhafter Entzündungsvorgänge bei:  
rheumatischen Erkrankungen, Neuritiden, Cervikalsyndrom, Ischialgien, Lumbago.

Rheumesser darf nur bei strengster Indikationsstellung und zur Kurzzeitbehandlung  
angewendet werden.

#### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Im Akutstadium wird alle 4 bis 7 Tage vorzugsweise morgens eine Ampulle Rheumesser  
injiziert. Sobald das akute Zustandsbild abgeklungen ist, kann erforderlichenfalls mit oralen  
nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) weiterbehandelt werden.

Das Auftreten unerwünschter Wirkungen kann durch die Anwendung der niedrigsten  
effektiven Dosis über den kürzesten Zeitraum, der für die Erreichung der Beschwerdefreiheit  
notwendig ist, minimiert werden (s. Abschnitte 4.4 und 4.8).

*Kinder und Jugendliche:*

Rheumesser ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren kontraindiziert (siehe  
Abschnitt 4.3).

*Ältere Patienten (≥ 65 Jahre):* Da es bei älteren Patienten unter NSAR-Therapie häufiger zu  
unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen  
(auch mit letalem Ausgang) kommt, ist die Dosierung so niedrig wie möglich zu wählen.

Aufgrund des Nebenwirkungsprofils sollen ältere Menschen besonders sorgfältig überwacht werden.

*Patienten mit Nierenfunktionsstörung:* Rheumesser darf bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

*Patienten mit Leberfunktionsstörung:* Rheumesser darf bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### *Art der Anwendung:*

Zur streng intramuskulären Anwendung.

In Rheumesser liegen alle Bestandteile in einer stabilen spritzfertigen Lösung vor. Ein Mischen vor der Anwendung entfällt.

Rheumesser darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden!

Der Inhalt einer Ampulle wird nach vorheriger Aspiration langsam tief intraglütäal in den entspannten Muskel injiziert.

Intraarterielle und subkutane Injektionen sind unbedingt zu vermeiden, da lokale Gewebsreaktionen sowie Unverträglichkeitserscheinungen nicht ausgeschlossen werden können.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen Kebuzon oder verwandte Substanzen einschließlich Phenylbutazon oder andere Phenazonderivate; Derivate der Salicylsäure, Lidocain oder verwandte Lokalanästhetika vom Amid-Typ; Dexamethason oder andere Kortikosteroide; Cobalamine oder einen der sonstigen Bestandteile
- Analgetika-Intoleranz (Patienten, bei denen nach Acetylsalicylsäure oder anderen Medikamenten mit hemmendem Effekt auf die Prostaglandinsynthese (COX-Inhibitoren) ein Asthmaanfall, Urtikaria oder akute Rhinitis aufgetreten ist)
- Gastritis
- gastrointestinale Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika
- bestehende oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung)
- akute dekompensierte Herzinsuffizienz, manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen, Herzrhythmusstörungen, schwere Überleitungsstörungen, Hypotonie, schwere Hypertonie
- schwere Herzinsuffizienz
- Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, Porphyrien, Oxalurie, Schilddrüsenerkrankungen, Lupus erythematodes, Sjögren-Syndrom, schwere Myopathien, Myasthenia gravis, schwere Osteoporose, psychiatrische Anamnese, Psychosen; Eng- und Weitwinkelglaukom
- Störungen der Hämatopoese (auch in der Anamnese) inklusive Thrombopenie, hämorrhagische Diathese, Leukopenie, Hämophilie
- Virosen, z.B. Herpes simplex, Herpes zoster (virämische Phase), Varicellen; Amöbeninfektionen, Systemmykosen; Poliomyelitis (mit Ausnahme der bulbärenzephalitischen Form)
- ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen; Lymphome nach BCG-Impfungen
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren, da für diese Patientengruppe keine Daten vorliegen
- Schwangerschaft und Stillzeit.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht ist geboten bei:

- Magen-Darm-Beschwerden
- Hypertonie
- frischem Herzinfarkt
- Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel
- Epilepsie
- höherem Lebensalter ( ≥ 65 Jahre ).

Patienten, die an Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellung oder chronischen Atemwegsinfektionen leiden, sind durch Überempfindlichkeitsreaktionen besonders gefährdet.

Bei Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen sollte die Therapie mit Rheumesser abgebrochen werden. Eine nochmalige Injektion sollte bei diesen Patienten nicht erfolgen.

Nur wenn gleichzeitig eine ausreichende sonstige Behandlung (antibiotisch, mykostatisch, tuberkulostatisch, antidiabetisch etc.) gesichert ist, darf Rheumesser mit entsprechender Vorsicht und Überwachung auch bei Patienten mit akuten und chronischen Infekten, Tuberkulose, latentem oder manifestem Diabetes mellitus oder thromboembolischen Prozessen gegeben werden.

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).

Das Auftreten unerwünschter Wirkungen kann durch die Anwendung der niedrigsten effektiven Dosis über den kürzesten Zeitraum, der für die Erreichung der Beschwerdefreiheit notwendig ist, minimiert werden.

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 oder 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 einer gastrointestinalen Blutung, Ulzeration oder Perforation ist mit steigenden Dosen von NSAR bei Patienten mit einer Ulkus-Anamnese höher, insbesondere wenn dies durch Blutungen oder Perforation kompliziert wird (siehe 4.3), ebenso bei älteren Patienten. Bei diesen Patienten soll die Therapie mit der niedrigsten verfügbaren Dosis begonnen werden.

Eine Kombinationstherapie mit Substanzen wie Misoprostol oder Protonenpumpeninhibitoren soll bei diesen Patienten in Erwägung gezogen werden und auch bei Patienten, die gleichzeitig niedrige Dosen von Acetylsalicylsäure oder andere Arzneimittel mit erhöhtem gastrointestinalem Risiko benötigen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Ereignisse, insbesondere in höherem Alter, sollten 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, Antikoagulantien wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter Rheumesser zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzusetzen. Eine nochmalige Verabreichung soll bei diesen Patienten nicht erfolgen.

Die zusätzliche Anwendung anderer nichtsteroidaler Antirheumatika/Antiphlogistika (inklusive COX-2 selektive Inhibitoren), von Salicylaten oder Glukokortikoiden ist zu vermeiden.

#### *Herz-Kreislauf:*

Patienten mit schwer einstellbarer Hypertonie, Herzinsuffizienz, bestehender ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Gefäßerkrankung und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollten mit Kebuzon nur nach sorgfältiger Abwägung behandelt werden.

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder Herzinsuffizienz in der Anamnese ist erforderlich, da in Verbindung mit NSAR-Therapie Flüssigkeitseinlagerung und Ödeme berichtet wurden.

#### *Haut:*

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 (s. 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 soll Rheumesser abgesetzt werden.

Schutzimpfungen müssen während einer Behandlung mit Rheumesser unterbleiben.

#### *Kontrollen:*

Während der Behandlung mit Rheumesser ist eine genaue Überwachung der Patienten einschließlich Kontrollen des Blutbildes sowie der Nieren- und Leberfunktion angezeigt.

Durch Vitamin B<sub>12</sub>-hältige Präparate können prinzipiell klinisches Bild und Laborbefunde einer funikulären Myelose und/oder Perniziosa undeutlich werden.

Die Anwendung von Rheumesser kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Wechselwirkungen können mit folgenden Arzneimitteln auftreten:

- orale Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe) und Insulin: Hyper- oder Hypoglykämien sind möglich
- orale Antikoagulantien (Dicumarole), Heparin, Dipyridamol, sowie Sulfinpyrazon: erhöhte Blutungsgefahr (besonders gastrointestinal)
- Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure und selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI, SNRI): erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (s. Abschnitt 4.4)
- erhöhte Blutungsgefahr durch Iloprost, Erlotinib und Sibutramin.

Während einer Behandlung mit Rheumesser kann mitunter eine Anpassung der Dosierung dieser Arzneimittel an die klinischen Erfordernisse (z.B. Prothrombinzeit, Blutzucker) notwendig sein.

- Sulfonamide: Sulfonamidspiegel können erhöht werden
- Lithium: Lithiumspiegel können erhöht werden
- Methotrexat: die Methotrexattoxizität kann erhöht werden

- Phenytoin: es kann zu einer Phenytoinintoxikation kommen
- Barbiturate: die hypnotische Wirkung kann verstärkt werden
- Herzglykoside: Unter- (oder Über-)digitalisierungen sind möglich
- Antihypertensiva: die blutdrucksenkende Wirkung kann vermindert werden
- Diuretika: Verringerung der Natriurese und Wasserausscheidung sowie Hypo- (aber auch Hyper-)kaliämie sind möglich. Risiko für Hyperkaliämie auch durch ACE-Hemmer oder kaliumsparende Diuretika.
- Erhöhtes Risiko für Nephrotoxizität durch Diuretika, ACE-Hemmer, Ciclosporin, Tacrolimus.
- hormonale Kontrazeptiva: Verminderung des antikonceptiven Schutzes ist möglich
- Sulfinpyrazon, Probenecid: die urikosurische Wirkung kann vermindert werden
- Alkohol: erhöhte Gefahr von gastrointestinalen Blutungen und Ulkusbildung

Verminderung der Wirkung von Rheumesser durch Barbiturate, Promethazin, Chlorphenamin, Rifampicin und Hydantoine.

Verstärkung der Wirkung von Rheumesser durch anabole Steroide und Methyphenidat.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Rheumesser ist während der Schwangerschaft und in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Zu Auswirkungen auf die Fertilität wurden keine Studien durchgeführt.

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

Nach der Injektion von Rheumesser kann es zu einer vorübergehenden Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens, z.B. im Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen, kommen.

Diese Tätigkeiten sollen erst bei vollständiger Wiederherstellung des Reaktionsvermögens aufgenommen werden.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die Nebenwirkungen sind nach Körpersystemen geordnet. Hinsichtlich der Häufigkeit ihres Auftretens liegen nur unvollständige Angaben vor; diesbezügliche Aussagen sind daher nicht möglich.

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).

In der folgenden Liste sind auch alle mit den Einzelkomponenten berichteten Nebenwirkungen enthalten, die zum Teil in weit höherer Dosierung oder über längere Zeit als für Rheumesser indiziert angewendet wurden. Vor allem die für die Substanzgruppe der Glukokortikoide angeführten schwerwiegenden Nebenwirkungen (siehe „Mögliche Effekte der Glukokortikoid-Komponente“ am Ende dieses Abschnitts) treten im Allgemeinen bei ordnungsgemäßer Anwendung von Rheumesser (niedrigste effektive Dosis über den kürzesten für die Erreichung der Beschwerdefreiheit notwendigen Zeitraum) nicht auf.

*Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:*

Häufigkeit nicht bekannt: Knochenmarkschädigung bzw. Störungen der Blutbildung (z.B. Leukopenie, Agranulozytose, Thrombopenie, Panzytopenie, aplastische Anämie, hämolytische Anämie), Verlängerung der Blutungszeit, Lymphadenopathie.

*Erkrankungen des Immunsystems:*

Häufigkeit nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Hautausschlag, Hautjucken, Urtikaria, photoallergische Reaktionen, Bronchospasmus, Alveolitis, Quincke-Ödem, schwere Atemnot, Status asthmaticus, Schock), in Einzelfällen bullöse Hautreaktionen (z.B. Stevens-Johnson-Syndrom, Lupus erythematodes, Lyell-Syndrom).

*Endokrine Erkrankungen:*

Häufigkeit nicht bekannt: Struma, eventuell mit Hypothyreose. Hirsutismus bei Frauen.

*Erkrankungen des Nervensystems:*

Häufigkeit nicht bekannt: Zentralnervöse Störungen (z.B. Unruhe, Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Müdigkeit, periphere Neuropathie, Schlafstörungen, Erregung, Euphorie, Reizbarkeit, Nervosität, Depressionen, Schwäche, Krämpfe).

*Augenerkrankungen:*

Häufigkeit nicht bekannt: Sehstörungen (z.B. Abnahme der Sehschärfe, Diplopie, Konjunktivitis).

*Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:*

Häufigkeit nicht bekannt: Beeinträchtigung des Gehörs, Tinnitus.

*Herzerkrankungen:*

Häufigkeit nicht bekannt: Bradykardie, Rhythmusstörungen, Tachykardie, Herzversagen, EKG-Veränderungen, Kardiomyopathie.

*Gefäßerkrankungen:*

Häufigkeit nicht bekannt: Hypotonie, Hypertonie, Blutdruckschwankungen, allergische Vaskulitis.

*Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:*

Häufigkeit nicht bekannt: Atemdepression, Asthmaanfall, Lungenödem, eosinophile Lungeninfiltrate.

*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:*

Häufigkeit nicht bekannt: Peptische Ulzera, Perforationen oder Blutungen (auch rektal) insbesondere bei älteren Patienten (s. Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Anorexie, Sodbrennen, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (s. Abschnitt 4.4), Gastritis, Sialadenitis.

*Leber- und Gallenerkrankungen:*

Häufigkeit nicht bekannt: Störungen der Leber- bzw. Pankreasfunktion, cholestatischer Ikterus, Ikterus mit Leberzellschädigung, granulomatöse Hepatitis.

*Erkrankungen der Nieren und Harnwege:*

Häufigkeit nicht bekannt: Nierenfunktionsstörungen (z.B. Hämaturie, Proteinurie, Papillennekrosen, interstitielle Nephritis), nephrotisches Syndrom, Glomerulonephritis, Oligurie, Anurie, Natrium- und Wasserretention mit Ödemneigung und Blutdruckanstieg.

*Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:*

Häufigkeit nicht bekannt: Komplikationen an der Injektionsstelle: Schmerzen, Indurationen, Abszesse, Nekrosen, Embolia cutis medicamentosa (bei intraarteriellen Fehlinjektionen), periphere Nervenschäden (insbesondere im Versorgungsgebiet des N. ischiadicus), nekrotisierende Fasciitis, allergische Vaskulitis.

*Untersuchungen:*

Häufigkeit nicht bekannt: Durch Verminderung der Jod-Aufnahme in die Schilddrüse kann die Interpretation von Schilddrüsenfunktionstests erschwert werden. Hyperkaliämie, Hypokalzämie, Chromosomenaberrationen.

*Mögliche Effekte der Glukokortikoid-Komponente:*

In Rheumesser - Ampullen ist das Glukokortikoid Dexamethason vorhanden. Da Rheumesser nur kurzzeitig angewendet werden darf, ist mit dem Auftreten der folgenden Nebenwirkungen, die für die länger dauernde bzw. höher dosierte Glukokortikoid-Therapie bekannt sind, im Allgemeinen nicht zu rechnen:

- Leukozytose, Lymphopenie, Eosinopenie, Monozytopenie
- Morbus Cushing, Nebennierenrindenatrophie, Nebennierenrindeninsuffizienz, Hyperglykämie, Steroiddiabetes, Glukosurie, Hemmung der ACTH-Sekretion, Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, Hemmung der Jodaufnahme in die Schilddrüse, Gynäkomastie, Amenorrhoe, Sterilität
- Konzentrations- und Erinnerungsschwäche, Epilepsie, Erhöhung des Hirndrucks (ICP), Analgesie
- Erhöhung des intraokularen Drucks, subkapsulärer Katarakt, erhöhtes Risiko von Perforationen und Infektionen, Ulcus corneae, Veränderungen des Nervus opticus, Papillenödem, Myopie, Erblindung, Retinopathie
- nekrotisierende Arteriitis, Arteriosklerose, Thromboembolie, Thrombose
- Angina, Stimmprobleme, Schwächung der Atemmuskulatur
- Gewichtszunahme, Dyspepsie, toxisches Megacolon, Hypertrophie der Zunge
- Abnahme der Remissionshäufigkeit bei progressiv chronischer Hepatitis, Pankreatitis, Fettleber
- Erythem, Akne, Follikulitis, Atrophie, Striae, Ekchymose, Hypertrichosis, De- und Hypopigmentierung, Kontaktdermatitis
- Atrophie, Myopathie, Parese, Osteoporose, Verringerung der Körpergröße, Stammfettsucht, Vollmondgesicht, Spontanfrakturen, aseptische Femur- und Humeruskopfnekrose, Sehnenrisse, Dentin- und Zahnschmelzschäden, Steroidpseudorheumatismus, Lipomatose
- erhöhte Abortusrate.

Folgende Kortikoid-Nebenwirkungen sind jedoch auch bei kurzfristiger Anwendung nicht zur Gänze auszuschließen:

Erhöhtes Infektionsrisiko (Aufschießen von Mykosen, Virus- und anderen Infekten, Verschlechterung und Aktivierung älterer Prozesse wie z.B. Tuberkulose, Osteomyelitis, Sepsis), Hemmung der Wundheilung, Abschwächung der Immunvorgänge, erhöhtes Risiko von gastrointestinalen Ulzera oder Blutungen.

## 4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung kann sich in verstärktem Auftreten von gastrointestinalen Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Ulkusbildung, Hämatemesis) und zentralnervösen Symptomen (Schwindel, Kopfschmerzen, Agitation, Tinnitus, metabolischer Alkalose oder Azidose, Hyperventilation, Krämpfen, Hyperpyrexie, Atem-, Nieren- und Kreislaufversagen, Bradykardie, Hirn- und Lungenödem, Hepatitis, Koma) äußern.

Die Therapie ist symptomatisch.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiphlogistika/Antirheumatika in Kombination mit Kortikosteroiden, ATC-Code: M01BA

**Kebuzon** ist ein nichtsteroidales Antirheumatikum mit antiphlogistischen und analgetischen Eigenschaften. Gegenüber Phenylbutazon zeichnet sich Kebuzon durch eine geringere Toxizität sowie eine bessere Magenverträglichkeit aus. Allerdings ist die Wirksamkeit auch etwas geringer.

Durch die **Salicylamid-O-essigsäure** wird die Löslichkeit des Dexamethasons verbessert.

**Dexamethason** zählt zu den langwirkenden Glukokortikoiden mit einer relativen Glukokortikoidwirkung von 30. Die Cushing-Schwellendosis beträgt 1,5 mg. In Kombination mit Kebuzon verstärkt Dexamethason dessen antiphlogistische und analgetische Effekte.

**Vitamin B<sub>12</sub>** (Cyanocobalamin) wirkt auf die Nukleinsäuresynthese und die Fettsäurezusammensetzung in neuronalen Cerebrosiden und Phospholipiden ein und hat als Koenzym für die Wachstums- und Replikationsvorgänge in der Zelle eine entscheidende Rolle, unter anderem auch bei der Resynthese von Homocystein zu Methionin.

**Lidocain** ist ein Lokalanästhetikum, das eine nahezu schmerzfreie Injektion ermöglicht.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### ***Kebuzon:***

Maximale Plasmaspiegel werden nach intramuskulärer Gabe in 3 bis 10 Stunden erreicht. Die Plasmahalbwertszeit von Phenylbutazonderivaten ist mit 70 - 100 Stunden sehr lang. Kebuzon und seine Metaboliten werden im Harn ausgeschieden.

#### ***Salicylamid-O-essigsäure:***

Die Plasmahalbwertszeit beträgt ca.1 Stunde, die Elimination erfolgt über die Nieren.

#### ***Dexamethason:***

Die Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 3 bis 4,5 Stunden, die biologische Halbwertszeit beläuft sich auf 36 bis 72 Stunden. Dexamethason wird in der Leber metabolisiert. Etwa 80 % einer Dosis werden innerhalb von 24 Stunden - vor allem in glukuronidierter Form - renal eliminiert.

#### ***Vitamin B<sub>12</sub>:***

Vitamin B<sub>12</sub> wird einerseits hauptsächlich in der Galle sezerniert und der größte Teil im enterohepatischen Kreislauf rückresorbiert, andererseits im Harn ausgeschieden.

#### ***Besondere Patientengruppen:***

Es liegen keine Daten zur Pharmakokinetik bei Personen mit eingeschränkter Nieren- bzw. Leberfunktion vor; bei diesen Patienten ist die Anwendung von Rheumesser kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen keine präklinischen Daten zur Kombination der in Rheumesser enthaltenen Substanzen vor.

Die nachstehenden Angaben beziehen sich daher auf die Einzelkomponenten des Präparates bzw. auf Phenylbutazon, da spezifisch zu Kebuzon nur sehr eingeschränkt präklinische Daten vorhanden sind.

Die Toxizität von Vitamin B<sub>12</sub> ist sehr gering. Die bisher vorliegenden Daten lassen auf kein potentiell Risiko für den Menschen schließen.

***Toxizität bei wiederholter Gabe:***

Phenylbutazon: Nach chronischer Verabreichung kam es zu gastrointestinalen Läsionen (vorwiegend Ulzera) sowie zu nephrotoxischen Effekten.

Dexamethason: Nach chronischer Verabreichung wurden kardiovaskuläre Effekte wie vermindertes Gewicht der Herzkammern oder systolische Dysfunktion beobachtet.

Für Salicylsäurederivate wurden in der Literatur keine Daten zur Toxizität bei wiederholter Gabe gefunden.

***Mutagenes und tumorerzeugendes Potential:***

Phenylbutazon und seine Derivate zeigen in Mutagenitätsstudien positive und negative Ergebnisse. Bei Langzeitgabe von Phenylbutazon zeigten sich kanzerogene Effekte im Bereich der Nieren oder der Leber.

Dexamethason zeigt in Mutagenitätsstudien positive und negative Ergebnisse. Die Relevanz ist bisher nicht geklärt. Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential liegen nicht vor.

Salicylsäurederivate: Daten fehlen.

***Reproduktionstoxizität:***

Kebuzon: Aus der Literatur liegen keine Hinweise auf ein teratogenes Potential von Ketophenylbutazon vor. Wie andere NSAR kann es im letzten Drittel der Schwangerschaft zu einem vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli führen.

Klasseneffekte von NSAR: Bei Tieren führte die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität. Weiters wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Dexamethason rief im Tierexperiment Gaumenspalten und in geringerem Maß andere Missbildungen hervor. Die Fallzahlen sind zu gering, um Aussagen bezüglich des Risikos für den Menschen ableiten zu können.

Salicylsäurederivate können zu Skelettmissbildungen, bei Anwendung in späten Stadien der Schwangerschaft zu Blutungen beim Neugeborenen führen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Meglumin

Natriumhydroxid

Wasser für Injektionszwecke.

1N Salzsäure zum Einstellen des pH-Wertes auf 7,6-8,0.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

1 Jahr

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Eine Lagerung bei Raumtemperatur (bis 25°C) bis zu 4 Wochen ist möglich und beeinträchtigt die Wirksamkeit nicht.

Zur einmaligen Entnahme. Restmengen verwerfen.

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

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Weißglasampulle, Glastype 1

Packungen zu 1 x 3 ml, 3 x 3 ml bzw. 9 x 3 ml

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

17.397

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

29. August 1983 /

**10. STAND DER INFORMATION**

01/2012

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

**Rezept- und apothekenpflichtig,**

wiederholte Abgabe verboten.