

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ambene[®] parenteral, 400 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle mit 2 ml Injektionslösung enthält:

Wirkstoffe: Phenylbutazon-Natrium 400 mg (entspr. 373,4 mg Phenylbutazon), Lidocainhydrochlorid 1 H₂O 4 mg

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natriumhydroxid

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur einmaligen intramuskulären Injektion.

Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei:

- akuten Schüben der Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew),
- akuten Schüben der rheumatoiden Arthritis,
- Gichtanfall.

Die Anwendung von Ambene parenteral bietet keinen Vorteil gegenüber der oralen Darreichungsform und sollte daher nur erfolgen, wenn eine Einnahme nicht möglich ist. Angesichts der möglichen Nebenwirkungen und Interaktionen ist eine besonders strenge Indikationsstellung erforderlich.

Die Anwendung von Ambene parenteral sollte grundsätzlich nur erfolgen, wenn andere therapeutische Maßnahmen, einschließlich anderer nichtsteroidaler Antiphlogistika, unzureichend gewirkt haben. Die Gabe von Phenylbutazon über die Tageshöchstdosierung hinaus oder die zusätzliche Einnahme/Anwendung anderer nichtsteroidaler Antirheumatika (Ausnahme niedrig dosierte Acetylsalicylsäure zur Hemmung der Thrombozytenaggregation) bringt keinen therapeutischen Nutzen, birgt aber ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Wirkungen und wird daher nicht empfohlen.

Ambene parenteral wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Soweit nicht anders verordnet, wird zu Beginn der Behandlung akuter Schübe der Spondylitis ankylosans, der rheumatoiden Arthritis und des Gichtanfalls einmalig 1 Ampulle Ambene parenteral mit 400 mg Phenylbutazon-Natrium verabreicht. Von der parenteralen Therapie sind jedoch keine klinischen Vorteile zu erwarten, lediglich zusätzliche Risiken.

Die Dosierung von Phenylbutazon ist so niedrig wie möglich zu wählen.

Bei ausnahmsweise länger durchgeführter Anwendung bei Patienten mit akuten Schüben von Morbus Bechterew (Spondylitis

ankylosans) oder chronischer Polyarthritis sollen vor und während der Therapie Blutbildkontrollen durchgeführt werden.

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

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion

Phenylbutazon ist für Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion wegen des hohen Wirkstoffgehaltes nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Die Dosierung von Phenylbutazon ist so niedrig wie möglich zu wählen. Wegen des möglichen Nebenwirkungsprofils (siehe Abschnitt 4.8) sollten ältere Menschen besonders sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Ambene parenteral darf bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Ambene parenteral wird zur Therapieeinleitung einmalig langsam und tief intraglutäal injiziert.

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 Ambene parenteral eingehalten werden. Der Patient ist über den Sinn dieser Maßnahme aufzuklären.

Die weitere Behandlung sollte oral erfolgen, wobei die jeweiligen Anwendungshinweise zu beachten sind.

Dauer der Anwendung

Die Behandlungsdauer soll eine Woche nicht überschreiten.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Pyrazolon-Verbindungen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bekannte Reaktionen von Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis oder Urtikaria nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nichtsteroidalen Entzündungshemmern in der Vergangenheit,
- ungeklärte Blutbildungs- und Gerinnungsstörungen,
- bestehende oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretene peptische Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung),
- gastrointestinale Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika,
- zerebrovaskuläre oder andere aktive Blutungen,
- allgemeine Blutungsneigung,
- eingeschränkte Nierenfunktion,
- eingeschränkte Leberfunktion,

- schwere Herzinsuffizienz,
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6),
- Kinder und Jugendliche.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Injektion

Eine Injektion muss unter streng keimfreien Bedingungen erfolgen. Zudem soll vor der Injektion sichergestellt werden, dass sich die Nadel in keinem Blutgefäß befindet. Um eine Gewebeschädigung und darauffolgende Dehnungsschmerzen zu vermeiden, ist die Injektion sehr langsam vorzunehmen. Treten während der Injektion starke Schmerzen und/oder sogar Gefühlsstörungen auf, so ist die Injektion sofort abzubrechen. Siehe Abschnitt 4.8.

Gastrointestinale Sicherheit

Die Anwendung von Ambene parenteral in Kombination mit NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer, sollte vermieden werden.

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

Ältere Patienten

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

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera und Perforationen:

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera und 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 Blutung, Ulzeration oder Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit 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 (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 ungewöhnlichen 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 Ambene parenteral zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

NSAR sollten bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Anamnese (z. B. Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) 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 Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie berichtet wurden.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von manchen NSAR (insbesondere bei einer hohen Dosis und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z. B. Herzinfarkt und Schlaganfall) verbunden ist. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um ein entsprechendes Risiko für Phenylbutazon auszuschließen.

Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, bestehender ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollten mit Phenylbutazon nur nach sorgfältiger Abwägung behandelt werden. Vergleichbare Abwägungen sollten auch vor Initiierung einer länger dauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Bluthochdruck, 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 Ambene parenteral abgesetzt werden.

Mit Anämie in Zusammenhang stehende Erkrankungen

Patienten mit Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel oder kongenitaler oder idiopathischer Methämoglobinämie sind für arzneimittelinduzierte Methämoglobinämie empfindlicher. Bei Patienten mit Anämie, kongenitaler oder erworbener Methämoglobinämie oder bei Patienten mit einer begleitenden Therapie, die bekanntermaßen

zu diesen Erkrankungen führt, ist Vorsicht geboten.

Sonstige Hinweise

Ambene parenteral sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden:

- bei induzierbaren Porphyrien.

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich:

- bei Schilddrüsenerkrankungen,
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen,
- bei Patienten, die an Heuschnupfen, Nasenpolypen oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen leiden, da für sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen besteht. Diese können sich äußern als Asthmaanfalle (sog. Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria,
- bei Patienten, die auf andere Stoffe allergisch reagieren, da für sie bei der Anwendung von Ambene parenteral ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion nach Verabreichung von Ambene parenteral muss die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

Phenylbutazon, der Wirkstoff von Ambene parenteral kann vorübergehend die Thrombozytenaggregation hemmen. Patienten mit Gerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Bei einer länger dauernden Anwendung von Ambene parenteral ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte, der Nierenfunktion sowie des Blutbildes erforderlich.

Besondere Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Ambene parenteral vor operativen Eingriffen.

Phenylbutazon kann die Interpretation von labor diagnostischen Tests zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion erschweren, da es – je nach Testmethode – die labor diagnostischen Werte erhöhen oder erniedrigen kann.

Bei längerem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Bei Anwendung von NSAR können durch gleichzeitigen Genuss von Alkohol wirkstoffbedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden.

Bezüglich weiblicher Fertilität, siehe Abschnitt 4.6.

Aufgrund des Lidocaingehaltes ist Ambene parenteral kontraindiziert bei schweren Überleitungsstörungen, akut dekompensierter Herzinsuffizienz und Überempfindlichkeit gegenüber Lidocain.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahre ist nicht angezeigt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Ambene parenteral enthält 48,84 mg Natrium pro Ampulle, entprechend 2,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lidocain sollte nur mit Vorsicht zusammen mit den folgenden Arzneistoffen eingenommen werden:

Eine Methämoglobinämie kann bei Patienten verstärkt sein, die bereits Arzneimittel anwenden, die bekanntermaßen zu der Erkrankung führen, z. B. Sulfonamide, Acetanilid, Benzocain, Chloroquin, Dapson, Metoclopramid, Nitrate und Nitrite, Nitrofurantoin, Nitroglycerin, Nitroprussid, Pamaquin, Para-Aminosalicylsäure, Phenobarbital, Phenytoin, Primaquin und Chinin. Das Risiko einer Methämoglobinämie kann auch durch die Anwendung bestimmter Farbstoffe (Anilinfarben) oder das Pestizid Naphthalin erhöht sein.

Phenylbutazon (wie andere NSAR) sollte nur mit Vorsicht zusammen mit den folgenden Arzneistoffen eingenommen werden:

Andere NSAR einschließlich Salicylate

Die gleichzeitige Gabe mehrerer NSAR kann das Risiko gastrointestinaler Ulzera und Blutungen auf Grund eines synergistischen Effekts erhöhen. Daher soll die gleichzeitige Anwendung von Phenylbutazon mit anderen NSAR vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Phenytoin, Lithium

Die gleichzeitige Anwendung von Ambene parenteral mit Phenytoin- oder Lithiumpräparaten kann den Serumspiegel dieser Arzneimittel erhöhen. Eine Kontrolle der Serum-Lithium-Spiegel ist nötig. Eine Kontrolle der Serum-Phenytoin-Spiegel wird empfohlen.

Digitoxin

Ambene parenteral kann die Wirkung von Digitoxin abschwächen.

Diuretika, ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten

NSAR können die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva abschwächen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. exsikierte Patienten oder ältere Patienten) kann die gleichzeitige Einnahme eines ACE-Hemmers oder Angiotensin-II-Antagonisten mit einem Arzneimittel, das die Cyclooxygenase hemmt (wie Phenylbutazon), zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, führen,

was gewöhnlich reversibel ist. Daher sollte eine solche Kombination, vor allem bei älteren Patienten, nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten müssen zu einer adäquaten Flüssigkeitseinnahme aufgefordert werden und eine regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte sollte nach Beginn einer Kombinationstherapie in Erwägung gezogen werden. Die gleichzeitige Gabe von Ambene parenteral und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen. Eine Kontrolle der Kaliumkonzentration im Blut ist erforderlich.

Glucocorticoide

Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Ulzera oder Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

Methotrexat

Die Gabe von Ambene parenteral innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat und einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen.

Antikoagulanzen

NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzen wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Eine Kontrolle der Blutgerinnung ist daher angezeigt.

Barbiturate, Chlorphenamin, Rifampicin, Promethacin und Colestyramin

Die gleichzeitige Einnahme von Barbituraten (z. B. Phenobarbital), Chlorphenamin, Rifampicin, Promethacin und Colestyramin führt zu einer Erniedrigung der Konzentration von Phenylbutazon im Blutserum und damit zu einer verminderten Wirkung.

Methylphenidat und anabole Steroide (z. B. Methandrostenolon)

Die gleichzeitige Einnahme von Methylphenidat oder von anabolen Steroiden (z. B. Methandrostenolon) kann zu einer Erhöhung der Konzentration von Phenylbutazon im Blutserum und damit zu einer gesteigerten Wirkung führen.

Orale Antidiabetika und Insulin

Bei gleichzeitiger Anwendung kann Ambene parenteral die Wirkstärke oder Wirkdauer von oralen Antidiabetika und Insulin steigern, so dass die Gefahr einer Hypoglykämie besteht. Daher wird bei gleichzeitiger Therapie eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Angesichts der vielfältigen möglichen Nebenwirkungen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 und nachfolgend unter „Klasseneffekte von nichtsteroidalen Antirheumatika“) ist die Anwendung von Phenylbutazon in der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Klasseneffekte von nichtsteroidalen Antirheumatika

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fetale Entwicklung negativ beein-

flussen. 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.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Phenylbutazon 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.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesehemmer:

- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
 - kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie),
 - Nierenfunktionsstörung (siehe oben)
- die Mutter und das Kind, 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.

Stillzeit

In der Stillzeit darf Ambene parenteral nicht angewendet werden, da Phenylbutazon in die Muttermilch übergeht (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Die Anwendung von Ambene parenteral kann, wie die Anwendung anderer Arzneimittel, die bekanntermaßen die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird daher bei Frauen, die schwanger werden möchten, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben schwanger zu werden oder bei denen Untersuchungen zur Infertilität durchgeführt werden, sollte das Absetzen von Ambene parenteral in Betracht gezogen werden.

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

Ambene parenteral hat einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Da bei der Anwendung von Ambene parenteral zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann die Fähigkeit zum Führen eines Kraftfahrzeuges und/oder zum Bedienen von Maschinen eingeschränkt sein. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Peptische Ulcera, 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, 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 Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

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

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

Aufgrund des Lidocaingehaltes sind durch schnelle Anflutung (versehentliche i.v.-Injektion, Injektion in stark durchblutetes Gewebe) systemische Reaktionen möglich, wie Schwindel, Erbrechen, Benommenheit, Krämpfe, Rhythmusstörungen des Herzens, Bradykardie und Schock.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten: ist im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von NSAR eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zu-

sammenhang mit dem Wirkmechanismus der NSAR.

Wenn während der Anwendung von Ambene parenteral 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.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose. Erste Anzeichen können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen.

Sehr selten: Die Dauer und Stärke von Blutungen kann bei Anwendung von Ambene parenteral verlängert bzw. verstärkt sein.

Nicht bekannt: Methämoglobinämie.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Hautjucken.

Gelegentlich: Allergische Reaktionen (z. B. Asthmaanfälle mit und ohne Blutdruckabfall).

Der Patient ist anzuweisen, in diesem Fall umgehend den Arzt zu informieren und Ambene parenteral nicht mehr anzuwenden.

Sehr selten: Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen. Anzeichen hierfür können sein: Anschwellen von Gesicht, Zunge und Kehlkopf, Ödeme, Atemnot, Herzjagen, schwere Kreislaufstörungen bis zum lebensbedrohlichen Schock.

Bei Auftreten einer dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist Ambene parenteral nicht mehr anzuwenden und sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Endokrine Erkrankungen

Gelegentlich: Schwellung der Schilddrüse.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Erregung, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit.

Herzkrankungen

Sehr selten: Herzinsuffizienz

Gefäßkrankungen

Gelegentlich: Kreislaufstörungen (sowohl Blutdruckabfall als auch -anstieg).

Sehr selten: Blutdruckerhöhung und Kreislaufüberlastung.

Erkrankungen der Atemwege des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Lungenödem.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Durchfall und unbemerkte Blutverluste im Magen-Darm-Trakt, die in Ausnahmefällen eine Anämie verursachen können.

Gelegentlich: Funktionsstörungen der Bauchspeicheldrüse, Sialadenitis, Stomati-

tis, Magen-Darm-Geschwüre (unter Umständen mit Blutung und Durchbruch).

Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten von stärkeren Schmerzen im Oberbauch oder bei Meläna oder Hämatemesis das Arzneimittel abzusetzen und sofort einen Arzt aufzusuchen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Anstieg der Transaminasen und alkalischer Phosphatase, cholestatisches Syndrom, Hepatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Sehr selten: Auftreten oder Verschlimmerung eines Lupus erythematodes disseminatus, bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom).

In seltenen Fällen ist mit folgenden lokalen Nebenwirkungen zu rechnen:

- Fettgewebnekrosen bei Fehlinjektionen in das Fettgewebe,
- nach Injektionen in Arterien das sog. Nicolau-Syndrom oder Embolia cutis medicamentosa, periphere Nervenschäden, insbesondere im Versorgungsgebiet des N. ischiadicus.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Generalisierte und/oder periphere Ödeme.

Sehr selten: Verminderung der Harnausscheidung, Ödeme (meist im Bereich der Unterschenkel), die auf Behandlung mit Diuretika nicht ansprechen.

Diese Krankheitszeichen können Ausdruck einer Nierenerkrankung bis hin zum Nierenversagen sein.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten: Allgemeines Unwohlsein.

Nicht bekannt: Gewebeschädigung und darauffolgende Dehnungsschmerzen, starke Schmerzen und/oder Gefühlsstörungen.

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,
Abt. Pharmakovigilanz,
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3,
D-53175 Bonn,
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Neben gastrointestinalen Störungen (Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Blutungen) und zentralnervösen Störungen (Verwirrtheit, Übererregbarkeit, initiale Hyperventilation, Atemdepression, gesteigerte Krampfbereitschaft bis hin zum Koma) sind Störungen der Nierenfunktion (bis hin zum akuten Nierenversagen) sowie Funktionseinschränkungen der Leber möglich.

Labordiagnostisch lassen sich neben einer respiratorischen bzw. metabolischen Azidose, erhöhten Transaminasen (SGOT, SGPT) und einer erhöhten alkalischen Phosphatase ggf. auch Blutbildveränderungen (Leukopenie, Thrombopenie) nachweisen. Aufgrund des Lidocain-Gehaltes sind durch Überdosierung systemische Reaktionen möglich, wie Schwindel, Erbrechen, Benommenheit, Krämpfe, Rhythmusstörungen des Herzens, Bradykardie, Schock. Lidocain kann in hohen Dosen zu einem Anstieg der Methämoglobin-Spiegel führen, insbesondere in Verbindung mit methämoglobininduzierenden Wirkstoffen (z. B. Sulfonamide).

Therapiemaßnahmen

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Als symptomatische Maßnahmen sind unter Sicherung der Vitalfunktionen (Kreislaufstabilisierung, Azidose-Ausgleich, evtl. künstliche Beatmung) resorptionsmindernde und eliminationsbeschleunigende Maßnahmen angezeigt (medizinische Kohle, forcierte Diurese, Hämodialyse). Eine klinisch signifikante Methämoglobinämie sollte mit einer langsamen intravenösen Injektion von Methylthioniumchlorid behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nicht-steroidale Antiphlogistika und Antirheumatika – Butylpyrazolidine, ATC-Code: M01AA51

Wirkmechanismus Phenylbutazon

Phenylbutazon ist ein nichtsteroidales Analgetikum/Antiphlogistikum aus der Klasse der Pyrazolone. Seine entzündungshemmende Wirkung ist in den üblichen tierexperimentellen Modellen nachgewiesen worden. Auch beim Menschen reduziert es entzündliche Schwellungen und Schmerzen. Der Wirkungsmechanismus von Phenylbutazon beruht hauptsächlich auf der Hemmung der Prostaglandinsynthese. Prostaglandine spielen als Vermittler der Entzündungsreaktion eine wesentliche Rolle. Ferner hemmt Phenylbutazon die Leukozytenfunktion und die Plättchenaggregation. Eine urikosurische Wirkung ist ebenfalls bekannt; sie beruht auf einer Verminderung der tubulären Rückresorption von Harnsäure.

Wirkmechanismus Lidocainhydrochlorid

Das Lokalanästhetikum blockiert reversibel die Fortleitung des Aktionspotentials über Nervenfasern und vermindert die Schmerzempfindung bei der Injektion.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Phenylbutazon weist nach intraglutäaler Injektion die pharmakokinetischen Eigenschaften einer kombiniert raschen Wirkstoffanflutung während der ersten 2 Stunden mit nachfolgender, protahierter Wirkstoff-Freisetzung aus Gewebe auf gleichbleibend hohem Niveau über mehrere Stunden hinweg auf.

Verteilung

Während der raschen Anflutungsphase liegen nach ca. 2 Stunden bereits Wirkstoffkonzentrationen von etwa 80%–90% der

Eine im Jahr 1993 durchgeführte Bioverfügbarkeitsstudie an 12 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat

	Ambene parenteral (400 mg Phenylbutazon)	Ambene Tabletten (200 mg Phenylbutazon)
maximale Plasmakonzentration C_{max} [$\mu\text{l/ml}$]	44.03 \pm 6.97	28.91 \pm 4.28
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration t_{max} [h]	1.50* 2.62 \pm 2.2	1.50* 2.04 \pm 1.24
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve $AUC^{0-\infty}/AUC^{0-336}$ [$\mu\text{g}^*\text{h/ml}$]	3782.44 \pm 543.75 / 3666.33 \pm 536.59	2045.71 \pm 327.96 / 1977.83 \pm 316.52

* Median

Maximalkonzentrationen vor, die im Bereich des Wirkstoffplateaus beobachtbar sind.

Biotransformation

Die Metabolisierung von Phenylbutazon erfolgt durch Oxidation und Glukuronidierung in der Leber. Der Hauptmetabolit ist das pharmakologisch wirksame Oxyphenbutazon. Die übrigen Metaboliten erscheinen hinsichtlich der entzündungshemmenden Wirkung von untergeordneter Bedeutung.

Elimination

Die Elimination des unveränderten Wirkstoffs sowie seiner Metaboliten erfolgt sowohl renal (ca. 70 %) als auch biliär (ca. 30 %). Die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 50 und 100 Stunden mit großer interindividueller Variabilität; sie kann bei eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion erheblich verlängert sein.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Phenylbutazon ist zu ca. 99 % an Plasmaproteine gebunden. Die hohe Plasmaproteinbindung kann klinisch bedeutsame Interaktionen verursachen, ebenso die Fähigkeit der Enzyminduktion in der Leber.

Siehe Tabelle oben

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Prüfung von Phenylbutazon auf ein mutagenes Potential zeigte in vitro und in vivo überwiegend negative Ergebnisse. Die Induktion von Gen- und Chromosomenmutationen wurde in Säugerzellen in vitro im Konzentrationsbereich mit toxischen Effekten mehrfach beobachtet.

In Kanzerogenitätsstudien an Ratten erwies sich die Niere als Zielorgan mit toxischen Effekten und erhöhter Tumorzinzidenz. Studien an Mäusen ergaben nur bei männlichen Tieren eine erhöhte Inzidenz von Lebertumoren.

Bei subkutaner Verabreichung während der Trächtigkeit wurden bei zwei Spezies vermehrt Fehlbildungen festgestellt. Bei Kaninchen und Mäusen traten Aplasien von Schwanzwirbeln auf, bei Kaninchen wurden zusätzlich Nabelbrüche beobachtet. Bei oraler Verabreichung sind keine teratogenen Wirkungen beschrieben worden, es kam jedoch zu Embryoletalität und Entwicklungsretardierungen. Die Gabe von Phenylbutazon zum Ende der Trächtigkeit rief einen Anstieg der perinatalen Mortalität bei den Jungtieren hervor, der auf die Be-

einträchtigung der Wehentätigkeit zurückgeführt wird.

Lidocain

Es gibt Hinweise darauf, dass ein bei der Ratte, möglicherweise auch beim Menschen, aus Lidocain entstehendes Stoffwechselprodukt, 2,6-Xylidin, mutagene Wirkung haben könnte. Diese Hinweise ergeben sich aus In-vitro-Tests, in denen dieser Metabolit in sehr hohen, nahezu toxischen Konzentrationen eingesetzt wurde. Dafür, dass auch die Muttersubstanz Lidocain selbst mutagen ist, gibt es derzeit keinen Anhalt.

In einer Kanzerogenitätsstudie mit transplazentärer Exposition und nachgeburtlicher Behandlung der Tiere über 2 Jahre mit 2,6-Xylidin an Ratten wurden in einem hochempfindlichen Testsystem (transplazentäre Exposition und nachgeburtliche Behandlung der Tiere über 2 Jahre mit sehr hohen Dosen) bösartige und gutartige Tumoren vor allem in der Nasenhöhle (Etmoturbinalia) beobachtet. Eine Relevanz dieser Befunde für den Menschen erscheint nicht völlig unwahrscheinlich. Daher sollte Lidocain nicht über längere Zeit in hohen Dosen verabreicht werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN
6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Propylenglycol, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Behältnis:
OPC-Braunglasampullen
Packungsgrößen:
Ampullen als OP 1 **[N 1]**, OP 50, AP 3, AP 10, AP 50

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Recordati Pharma GmbH
Eberhard-Finckh-Str. 55
89075 Ulm

Telefon: (0731) 7047-0

Fax: (0731) 7047-297

24 Stunden-Telefondienst für Notfälle:
(0731) 440 11

8. ZULASSUNGSNUMMER

6030521.00.02

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Juni 2005

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt