

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gabrilien® retard 200 mg
Hartkapseln, retardiert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Ketoprofen

Phenylpropionsäurederivat
nicht-steroidales Antiphlogistikum/Analgetikum

1 Kapsel enthält 200 mg Ketoprofen.

Sonstiger Bestandteil:
37,87 mg Saccharose/Kapsel
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Akute Arthritiden (einschließlich Gichtanfall)
- Chronische Arthritiden, insbesondere rheumatoide Arthritis (chronische Polyarthritis)
- Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und andere entzündlich-rheumatische Wirbelsäulenleiden
- Reizzustände bei degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen (Arthrosen und Spondylarthrosen)
- entzündliche weichteilrheumatische Erkrankungen
- schmerzhaftes Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen.

Wegen der verzögerten Freisetzung des Wirkstoffes Ketoprofen ist Gabrilien® retard 200 mg nicht zur Therapieeinleitung bei Erkrankungen geeignet, bei denen ein rascher Wirkungseintritt benötigt wird.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung für Erwachsene:

Die maximale Tagesdosis beträgt 200 mg. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis sollte vor Behandlungsbeginn mit einer Tagesdosis von 200 mg sorgfältig abgewogen werden und höhere Dosierungen werden nicht empfohlen (s. auch Abschnitt 4.4).

Der empfohlene Tagesdosissbereich liegt für Erwachsene, je nach Schwere der Erkrankung, zwischen 50 und 200 mg Ketoprofen pro Tag, verteilt auf 1–2 Einzelgaben.

Soweit nicht anders verordnet, werden folgende Dosierungsrichtlinien empfohlen:

Die tägliche Dosis beträgt im Allgemeinen 1 Kapsel Gabrilien® retard 200 mg (entsprechend 200 mg Ketoprofen).

Art und Dauer der Anwendung

Gabrilien® retard 200 mg wird unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit während oder nach einer Mahlzeit eingenommen.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über

den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (s. Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten:

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

Kinder und Jugendliche:

Die Anwendung von Gabrilien® retard 200 mg bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen, da für diese Altersklasse keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen.

4.3 Gegenanzeigen

Gabrilien® retard 200 mg darf nicht angewendet werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ketoprofen oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels;
- bekannten Reaktionen von Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis oder Urtikaria nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern in der Vergangenheit;
- bekannten photoallergischen oder phototoxischen Reaktionen unter einer Behandlung mit Ketoprofen oder Fibraten;
- ungeklärten Blutbildungsstörungen;
- bestehendem peptischen Ulcus oder jeglicher in der Anamnese aufgetretenen gastrointestinalen Blutung, Ulceration oder Perforation;
- zerebrovaskulärer Blutung oder anderen aktiven Blutungen;
- schwerer Herzinsuffizienz;
- Schwangerschaft, im letzten Drittel (s. Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gastrointestinale Sicherheit

Die Anwendung von Gabrilien® retard 200 mg 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 (s. 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 (s. Abschnitt 4.2).

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera und Perforationen:

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

Einige epidemiologische Hinweise legen nahe, dass Ketoprofen, im Vergleich zu anderen NSAR, möglicherweise mit einem hohen Risiko für schwerwiegende gastro-

intestinale Toxizität verbunden ist, insbesondere bei hohen Dosen (s. auch Abschnitt 4.2 und 4.3).

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 (s. Abschnitt 4.3), und bei älteren Patienten. Ältere Patienten sollten die Behandlung daher 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 (s. Abschnitt 4.5), sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z.B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (s. unten und Abschnitt 4.5).

Patienten, 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, Antikoagulantien wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS (s. Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter Gabrilien® retard 200 mg 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 (s. 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 NSAR (insbesondere bei einer hohen Dosis 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 Ketoprofen auszuschließen.

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

Gabrilien® retard 200 mg

(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 (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 sollte Gabrilien® retard 200 mg abgesetzt werden.

Sonstige Hinweise

Gabrilien® retard 200 mg sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden:

- bei induzierbaren Porphyrinen;

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich:

- bei vorgeschädigter Niere;
- bei schweren Leberfunktionsstörungen;
- 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 Asthmaanfälle (sog. Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria;
- bei Patienten, die auf andere Stoffe allergisch reagieren, da für sie bei der Anwendung von Gabrilien® retard 200 mg ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (zum Beispiel anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion nach Einnahme von Gabrilien® retard 200 mg muss die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

Ketoprofen kann vorübergehend die Thrombozytenaggregation hemmen. Patienten mit Blutgerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Bei länger dauernder Gabe von Gabrilien® retard 200 mg ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte, der Nierenfunktion sowie des Blutbildes erforderlich.

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 Wirkstoff-bedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden.

Bezüglich weiblicher Fertilität siehe Abschnitt 4.6.

Hinweise zu sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Gabrilien® retard 200 mg nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ketoprofen (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 Ketoprofen mit anderen NSAR vermieden werden (s. Abschnitt 4.4).

Digoxin, Phenytoin, Lithium:

Die gleichzeitige Anwendung von Gabrilien® retard 200 mg mit Digoxin-, Phenytoin- oder Lithiumpräparaten kann den Serumspiegel dieser Arzneimittel erhöhen. Eine Kontrolle der Serum-Lithium-Spiegel ist nötig, eine Kontrolle der Serum-Digoxinspiegel und der Serum-Phenytoinspiegel wird empfohlen.

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, dass die Cyclooxygenase hemmt, 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 Kombinations-therapie in Erwägung gezogen werden. Die gleichzeitige Gabe von Gabrilien® retard 200 mg und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen. Eine Kontrolle der Kaliumkonzentration im Blut ist nötig.

Die gleichzeitige Gabe von Gabrilien® retard 200 mg und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen. Eine Kontrolle der Kaliumkonzentration im Blut ist nötig.

Glucocorticoide:

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

Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure und selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI):

Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (s. Abschnitt 4.4)

Methotrexat:

Die Gabe von Gabrilien® retard 200 mg 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 (s. Abschnitt 4.4.)

Schleifendiuretika:

Die gleichzeitige Anwendung von Schleifen-diuretika kann verstärkt zum Auftreten einer Nierenfunktionsstörung führen.

Antacida:

Die Einnahme von Antacida kann zu einer verringerten Resorption von Gabrilien® retard 200 mg führen.

Orale Antidiabetika:

Bisher zeigten klinische Untersuchungen keine Wechselwirkungen zwischen Ketoprofen und oralen Antidiabetika. Trotzdem wird bei gleichzeitiger Therapie vorsichtshalber eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

Probenicid und Sulfipyrazon:

Arzneimittel, die Probenicid oder Sulfipyrazon enthalten, können die Ausscheidung von Ketoprofen verzögern.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

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

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters sollte Ketoprofen nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Ketoprofen 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 Fetus 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 thrombozyten-aggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
 - Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Daher ist Ketoprofen während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert.

Stillzeit

Eine Anwendung von Gabrilien® retard 200 mg während der Stillzeit wird nicht empfohlen, da keine Erfahrungen zum Übergang in die Muttermilch und zu möglichen Schädigungen im Säuglingsalter vorliegen.

Fertilität

Die Anwendung von Ketoprofen 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 Ketoprofen in Betracht gezogen werden.

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

Da bei der Anwendung von Gabrilien® retard 200 mg in höherer Dosierung zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann im Einzelfall die Reaktionsfähigkeit verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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)
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 Ulzera, Perforationen oder Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (s. Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbe-

schwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (s. 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 von manchen NSAR (insbesondere bei einer hohen Dosis und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (zum Beispiel Herzinfarkt und Schlaganfall) verbunden ist (s. Abschnitt 4.4).

Herzerkrankungen

Sehr selten: Herzinsuffizienz, Herzinfarkt.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Hämolytische Anämie, Störungen der Blutbildung (aplastische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose). Erste Anzeichen können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen.

Bei der Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel oder Müdigkeit.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen, Magenschmerzen, Völlegefühl, Verstopfung oder Diarrhö und geringfügige Blutverluste im Magen-Darm-Trakt, die in Ausnahmefällen eine Anämie verursachen können.

Häufig: Gastrointestinale Ulcera, unter Umständen mit Blutung und Durchbruch.

Gelegentlich: Hämatemesis, Melaena, Stomatitis.

Sehr selten wurde über diaphragmaartige intestinale Strikturen berichtet.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Periphere Ödeme, besonders bei Patienten mit Hypertonie.

Gelegentlich: Einschränkung der Nierenfunktion;

Akutes Nierenversagen, nephrotisches Syndrom oder interstitielle Nephritis.

Sehr selten: Nierenschäden (Papillennekrosen), insbesondere bei Langzeittherapie, sowie erhöhte Harnsäurekonzentration.

Die Nierenfunktion sollte regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Erhöhte Photosensibilität.

Sehr selten: Im Allgemeinen reversible photoallergische oder phototoxische Reaktionen mit Erythem, Pruritus, Bläschenbildung oder lichenoiden Veränderungen nach monatelanger komplikationsloser Anwendung. Gabrilien® retard 200 mg ist in solchen Fällen sofort abzusetzen.

Sehr selten: Alopezie (meist reversibel), bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom).

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 Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der NSAR.

Wenn während der Anwendung von Gabrilien® retard 200 mg Zeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern, wird daher dem Patienten empfohlen, unverzüglich den Arzt aufzusuchen. Es ist zu prüfen, ob die Indikation für eine antiinfektiöse/antibiotische Therapie vorliegt.

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Hypertonus.

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlägen und Hautjucken.

Sehr selten: Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen. Sie können sich äußern als: Gesichtssödem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Luftnot, Herzjagen, Blutdruckabfall bis hin zum lebensbedrohlichen Schock.

Beim Auftreten einer dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Leberfunktionsstörungen.

Sehr selten: Leberschäden, insbesondere bei Langzeittherapie.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit.

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

a) Symptome einer Überdosierung
Als Symptome einer Überdosierung können zentralnervöse Störungen mit Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit und Bewusstlosigkeit, sowie Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten.

Gabrilien® retard 200 mg

Ferner kann es zu Hypotension, Atemdepression und Cyanose kommen.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung
Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Code: M01AE03

Ketoprofen ist ein nicht-steroidales Antiphlogistikum-Analgetikum, das sich über die Prostaglandinsynthesehemmung in den üblichen tierexperimentellen Entzündungsmodellen als wirksam erwies. Beim Menschen reduziert Ketoprofen entzündlich bedingte Schmerzen, Schwellungen und Fieber. Ferner hemmt Ketoprofen die Kollagen-induzierte Plättchenaggregation.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation wird Ketoprofen nach Eintritt in den Dünndarm rasch resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden nach oraler und rektaler Gabe nach 1–2 Stunden, nach i. m. Injektion nach 20–30 Minuten erreicht. Nach oraler Applikation liegt die systemische Verfügbarkeit bei über 90 %, nach i. m. und rektaler Gabe beträgt sie über 70 %. Nach hepatischer Metabolisierung (Hydroxylierung, Konjugation) werden die pharmakologisch unwirksamen Metabolite hauptsächlich renal (92–98 %), der Rest biliär eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt beim Gesunden 1,5–2,5 Stunden, kann aber auch bis zu 8 Stunden betragen. Beim niereninsuffizienten Patienten kann die Elimination im Verhältnis zum Grad der Insuffizienz verlängert sein. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 99 %.

Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1987 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 12 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

	Testpräparat	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration (C_{max} , µg/ml)	3,86 ± 1,2	3,74 ± 1,46
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max} , h)	4,5 ± 1,4	7,1 ± 3,4
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC, mg × h/l)	42,04 ± 13,06	43,57 ± 15,24

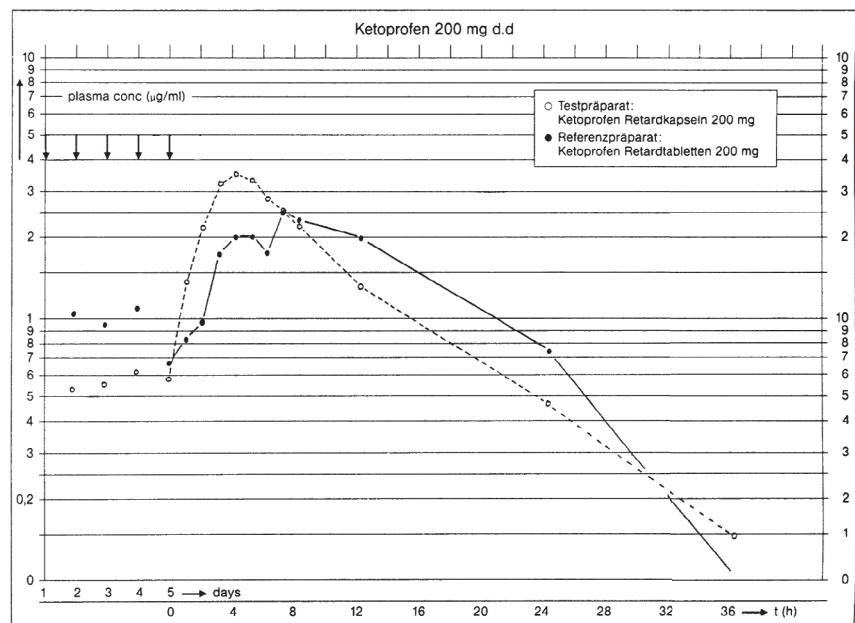
Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

Siehe Abbildung

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die subchronische und chronische Toxizität von Ketoprofen zeigte sich in Tierversuchen vor allem in Form von Läsionen und Ulcera im Magen-Darm-Trakt sowie in Nierenschädigungen.

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



Zeitlicher Verlauf der Plasmaspiegel von Test- und Referenzpräparaten (n = 12) im steady state nach fünftägiger Aufsatigungsphase

In einer Reihe konventioneller *in vitro* und *in vivo* Mutagenitätstests zeigten sich keine mutagenen Effekte. Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben keine Hinweise auf ein tumorerezeugendes Potential von Ketoprofen.

Ab einer Dosis von 6 mg/kg/Tag führte Ketoprofen bei weiblichen Ratten zu einer Beeinträchtigung von Implantation, Fertilität und Geburtsvorgang. Das embryotoxische Potential von Ketoprofen wurde an mehreren Tierarten untersucht. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Saccharose
Talkum
Maisstärke
Macrogol
Ethylcellulose
Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B)
hochdisperses Siliciumdioxid
Stearinpalmitinsäure

Kapselhülle:

Gelatine
Titandioxid (E 171)
Eisenoxid schwarz (E 172)
Erythrosin (E 127)
Indigocarm (E 132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Gabrilien® retard 200 mg ist in Packungen mit 20 und 50 Kapseln erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

mibe GmbH Arzneimittel
Münchener Straße 15
06796 Brehna
Telefon: 034954/247-0
Telefax: 034954/247-100

8. ZULASSUNGSNUMMER

19274.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

03.04.1990/10.05.2001

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig