1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gabrilen N 50 mg Hartkapseln
Gabrilen N 100 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Gabrilen N 50 mg
Eine Kapsel enthält 50 mg Ketoprofen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Eine Kapsel enthält 88,3 mg Lactose.

Gabrilen N 100 mg
Eine Kapsel enthält 100 mg Ketoprofen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Eine Kapsel enthält 40,8 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Gabrilen N 50 mg
Kapseln Größe 2 mit opaker blauvioletter Kappe und weißem Körper gefüllt mit weißlich-grauem Pulver.

Gabrilen N 100 mg
Kapseln Größe 3 mit opaker blauvioletter Kappe und gelbem Körper gefüllt mit weißlich-grauem Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei

- akuter Arthritis
- chronischer Arthritis, insbesondere rheumatoider Arthritis
- Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen
- Reizzuständen bei degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen (Arthrosen).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die niedrigste wirkungsvolle Dosis sollte für die kürzeste Dauer, die zur Linderung der Symptome erforderlich ist, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Die maximale Tagesdosis beträgt 200 mg Ketoprofen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis sollte vor Behandlungsbeginn mit einer Tagesdosis von 200 mg Ketoprofen sorgfältig abgewogen werden. Höhere Dosierungen werden nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4).
Der empfohlene Tagesdosisbereich für Erwachsene liegt je nach Schwere der Erkrankung zwischen 50 und 200 mg Ketoprofen, verteilt auf 1-2 Einzelgaben.

Besondere Patientengruppen

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und ältere Patienten
Es ist ratsam, bei diesen Patienten die Initialdosis zu reduzieren und die Behandlung mit der niedrigsten wirksamen Dosis fortzuführen. Erst nach Feststellung einer guten individuellen Verträglichkeit kann eine individuelle Dosisanpassung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Diese Patienten müssen sorgfältig überwacht und auf die niedrigste wirksame Tagesdosis eingestellt werden.

Kinder und Jugendliche
Gabrilen N wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

Art und Dauer der Anwendung
Gabrilen N 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 (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeitsreaktionen wie Bronchospasmus, Asthmaanfälle, Rhinitis, Urtikaria oder andere allergische Reaktionen gegen Ketoprofen, Acetylsalicylsäure oder andere nicht-steroidale Entzündungshemmer (NSAR) in der Anamnese. Schwere, selten tödliche, anaphylaktische Reaktionen wurden bei diesen Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8).
- bekannte photoallergische oder phototoxische Reaktionen unter der Behandlung mit Ketoprofen oder Fibraten
- ungeklärte Blutbildungsstörungen
- bestehendes peptisches Ulkus oder in der Anamnese aufgetretene gastrointestinale Blutung, Ulzeration oder Perforation in der Anamnese
- hämorrhagische Diathese
- zerebrovaskuläre Blutung oder andere aktive Blutungen
- schwere Herzinsuffizienz
- schwere Leber- oder Niereninsuffizienz
- drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Gastrointestinale Sicherheit
Die Anwendung von Gabrilen N in Kombination mit NSAR einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer sollte vermieden werden.

Ältere Patienten:
Bei älteren Patienten kommt es unter der Therapie mit NSAR häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, die auch tödlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.2).

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

Einige epidemiologische Hinweise lassen darauf schließen, dass Ketoprofen im Vergleich zu anderen NSAR möglicherweise mit einem hohen Risiko für schwerwiegende gastrointestinale Toxizität verbunden ist, insbesondere in hohen Dosen (siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.3).

Das Risiko gastrointestinaler Blutungen, Ulzera oder Perforationen 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 daher mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen.
Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure oder anderen das gastrointestinale Risiko erhöhende Arzneimittel benötigen, sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z.B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe unten und Abschnitt 4.5).

Insbesondere ältere Patienten mit gastrointestinaler Toxizität in der Anamnese sollten alle ungewöhnlichen Symptome im Bauchraum (speziell gastrointestinale Blutungen) vor allem im Anfangsstadium der Therapie melden.

Vorsicht ist bei Patienten geboten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z.B. orale Kortikosteroide, Antikoagulanzien wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter Gabrilen N 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) 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 Flüssigkeitskeitseinlagerung und Ödeme in Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet wurden.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von einigen NSAR (insbesondere in hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z.B. Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um ein solches Risiko für 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.
Eine vergleichbare Abwägung sollte vor Initiierung einer länger dauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) gemacht werden.

Hautreaktionen
In Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. Bei den ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Gabrilen N abgesetzt werden.

Erhöhte Lichtempfindlichkeitsreaktionen gegen UV-Licht infolge der Behandlung mit NSAR sind bekannte Nebenwirkungen dieser Arzneimittel. Bei Ketoprofen ist das Risiko einer photoallergischen Kontaktdermatitis erhöht. Die Photoallergie ist Folge einer zellvermittelten Überempfindlichkeitsreaktion, an der immunologische Reaktionen beteiligt sind. Daher tritt sie nur bei vorher sensibilisierten Personen auf und benötigt eine Latenzphase der Sensibilisierung. Bis zum Rückgang der Hautreaktion nach Absetzen des Arzneimittels können mehrere Monate vergehen. Es kann zu Kreuzallergien mit anderen Arylsäurepropionderivaten, Fenofibrat oder Oxybenzon-haltigem Benzoylketon oder Benzophenon kommen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die weit verbreitete und wiederholte Anwendung dieser Substanzen zur Sensibilisierung führen kann. Kommt es bei Patienten, die Gabrilen N erhalten, zu Lichtempfindlichkeitsreaktionen, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Maskierung der Symptome der zugrunde liegenden Infektionen
Gabrilen N kann Infektionssymptome maskieren, was zu einem verspäteten Einleiten einer geeigneten Behandlung und damit zur Verschlechterung der Infektion führen kann. Dies wurde bei bakteriellen, ambulant erworbenen Pneumonien und bakteriell verursachten Komplikationen bei Varizellen beobachtet. Wenn Gabrilen N zur Behandlung von Fieber oder Schmerzen im Zusammenhang mit einer Infektion verabreicht wird, wird eine Überwachung der Infektion empfohlen. Ambulant behandelte Patienten sollten einen Arzt konsultieren, falls die Symptome anhalten oder sich verschlimmern.

Sonstige Hinweise
Gabrilen N sollte bei induzierbaren Porphyrien nur nach strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

In folgenden Fällen ist eine engmaschige ärztliche Überwachung erforderlich:
bei vorgeschädigter Niere

- bei 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 als Asthmaanfälle (so genanntes Analgetika-Asthma), angioneurotisches Ödem oder Urtikaria äußern.
- bei Patienten, die auf andere Substanzen allergisch reagieren, da für sie bei der
- Anwendung von Gabrilen N ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht
- bei intensiver diuretischer Therapie
- bei Behandlung mit NSAR oder anderen Analgetika
- bei Blutgerinnungsstörungen und Behandlung mit Antikoagulanzien.

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

Patienten mit Asthma, die auch an chronischer Rhinitis, chronischer Sinusitis und/oder Nasenpolypen leiden, haben ein höheres Risiko eine Allergie gegenüber Acetylsalicylsäure und/oder NSAR zu entwickeln. Die Anwendung dieses Arzneimittels kann einen Asthmaanfall oder Bronchospasmus auslösen, insbesondere bei Personen, die gegenüber Acetylsalicylsäure oder NSAR allergisch sind (siehe Abschnitt 4.3).

Falls Sehstörungen wie Verschwommensehen auftreten, sollte die Therapie abgebrochen werden.

Wie bei anderen NSAR ist darauf zu achten, dass die antientzündlichen, analgetischen und antipyretischen Wirkungen von Ketoprofen bei Vorliegen einer Infektionskrankheit die üblichen Anzeichen der Infektionsprogression wie Fieber verschleiern können.

Zu Beginn der Behandlung muss bei Patienten mit Herzinsuffizienz, Zirrhose und Nephrose, bei Patienten unter Diuretika-Therapie sowie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, insbesondere in höherem Alter, die Nierenfunktion sorgfältig überwacht werden. Bei diesen Patienten kann die Verabreichung von Ketoprofen durch Prostaglandinsynthesehemmung eine Verminderung der Nierendurchblutung verursachen und zu Nierenschäden führen.

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

Bei Patienten mit gestörter Leberfunktion oder einer Lebererkrankung in der Anamnese sind, insbesondere bei einer Langzeitbehandlung, die Transaminasen in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren.
Seltene Fälle von Gelbsucht und Hepatitis wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Ketoprofen beschrieben.

Bei länger dauernder Gabe von Gabrilen N ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte, der Nierenfunktion sowie des Blutbildes erforderlich.

Bei längerem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht mit erhöhten 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 Konsum von Alkohol arzneimittelbedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden.

Die Anwendung von NSAR kann die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird daher für Frauen mit Schwangerschaftswunsch nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten haben schwanger zu werden oder sich Infertilitätsuntersuchungen unterziehen, sollte ein Abbruch der NSAR-Therapie in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.6).

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Gabrilen N
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Gabrilen N nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Arzneimittelkombinationen werden nicht empfohlen

Andere NSAR (einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer) und hochdosierte 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 (siehe Abschnitt 4.4).

Antikoagulanzien (Heparin, Warfarin, Acenocoumarol) und Thrombozytenaggregationshemmer (d.h. Ticlopidin, Clopidogrel)
Erhöhtes Blutungsrisiko. NSAR können die Wirkungen von Antikoagulantien, wie z.B. Warfarin, verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Falls eine gleichzeitige Verabreichung nicht zu vermeiden ist, muss der Patient engmaschig überwacht werden.

Lithium
Risiko einer Erhöhung der Serum-Lithiumspiegel, die mitunter aufgrund der verminderten renalen Lithium-Exkretion toxische Spiegel erreichen. Gegebenenfalls ist eine engmaschige Überwachung der Serum-Lithiumspiegel erforderlich und die Dosierung von Lithium sollte während und nach der NSAR-Therapie angepasst werden.

Methotrexat in einer Dosierung über 15 mg/Woche
Erhöhtes Risiko der hämatologischen Toxizität von Methotrexat insbesondere bei Verabreichung von hohen Dosen (> 15 mg/Woche), was möglicherweise auf die Verdrängung von Methotrexat aus der Proteinbindung und auf seine verminderte renale Clearance zurückzuführen ist.

Folgende Arzneimittelkombinationen erfordern besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diuretika, ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten
Patienten, vor allem dehydrierte Patienten, die mit Diuretika behandelt werden, haben ein höheres Risiko ein Nierenversagen zu entwickeln, induziert durch eine sinkende Durchblutung der Nieren aufgrund der Prostaglandinhemmung. Diese Patienten müssen vor Beginn einer Kombinationstherapie rehydriert werden und die renale Funktion muss überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z.B. exsikkierte 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 Kombinationstherapie in Erwägung gezogen werden.

Die gleichzeitige Gabe von Gabrilen N und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen. Eine Kontrolle der Kaliumkonzentration im Blut ist nötig.

Methotrexat in einer Dosierung unter 15 mg/Woche
Während der ersten Wochen der Kombinationsbehandlung sollte das komplette Blutbild wöchentlich kontrolliert werden. Bei jeglicher Änderung der Nierenfunktion oder bei älteren Patienten sollte die Kontrolle häufiger erfolgen.
Die Gabe von Gabrilen N innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Verabreichung von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat und einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen.

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

Schleifendiuretika
Die gleichzeitige Anwendung von Schleifendiuretika kann verstärkt zum Auftreten einer Nierenfunktionsstörung führen.

Pentoxifyllin
Erhöhtes Blutungsrisiko. Eine häufigere klinische Überwachung und Kontrolle der Blutungszeit sind erforderlich.

Folgende Arzneimittelkombinationen müssen berücksichtigt werden

Antihypertensiva (Beta-Blocker, Angiotensin-converting-Enzym Inhibitoren, Diuretika)
Risiko der Abnahme der antihypertensiven Wirkung (Hemmung der vasodilatorisch wirkenden Prostaglandine).

Antibiotika – Chinolonderivate
Bei Patienten, die gleichzeitig NSAR und Chinolone einnehmen, kann das Risiko für die Ausbildung von Krampfanfällen erhöht sein.

Phenytoin
Die gleichzeitige Anwendung von Gabrilen N und Arzneimitteln, die Phenytoin enthalten, kann den Serumspiegel von Phenytoin erhöhen. Eine Kontrolle der Serum-Phenytoinspiegel wird empfohlen.

Digoxin
NSAR können eine Herzinsuffizienz verstärken und einen Anstieg der Serum-Digoxin-Spiegel verursachen. Eine Kontrolle der Digoxinspiegel wird empfohlen.

Andere Thrombozytenaggregationshemmer, Heparin in prophylaktischen Dosen
Erhöhtes Blutungsrisiko.

Andere, Hyperkaliämie auslösende Arzneimittel
Risiko einer Hyperkaliämie.

Ciclosporin, Tacrolimus
Risiko additiver nephrotoxischer Wirkungen, insbesondere bei älteren Patienten.

Thrombolytika
Erhöhtes Blutungsrisiko.

Probenecid und Sulfinpyrazon
Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfinpyrazon enthalten, können die Ausscheidung von Ketoprofen verzögern.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs)
Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

Antazida
Die Einnahme von Antazida kann zu einer verringerten Resorption von Gabrilen N 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.

4.6 Fertilität, 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. Das absolute Risiko für kardiovaskuläre Missbildungen wurde von unter 1% auf circa 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.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Ketoprofen ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat. Somit sollte Ketoprofen während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons nicht gegeben werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig. Wenn Ketoprofen bei einer Frau angewendet wird, die versucht, schwanger zu werden oder sich im ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenon befindet, sollte die Dosis so niedrig wie möglich und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtägigen Einnahme von Ketoprofen ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Ketoprofen sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthesehemmer

- den Fötus folgenden Risiken aussetzen:
    - kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie)
    - Nierenfunktionsstörung (siehe oben)

- die Mutter und das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:
  - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der auch bei sehr geringen Dosen auftreten kann
  - Hemmung der Uteruskontraktionen, die zu verzögerten Wehen oder einem verlängerten Geburtsvorgang führen kann.

Daher ist Ketoprofen während des dritten Schwangerschaftstrimenon kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 5.3).

Stillzeit
Es stehen keine Daten über die Ausscheidung von Ketoprofen in die Muttermilch zur Verfügung. Ketoprofen wird daher bei stillenden Müttern nicht empfohlen.

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

Patienten sind über potentielle Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit, Schwindel oder Krämpfe aufmerksam zu machen und angehalten beim Auftreten eines dieser Symptome, nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen und keine Maschinen zu bedienen.
Da bei der Anwendung von Gabrilen N 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 den folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen muss berücksichtigt werden, dass sie überwiegend dosisabhängig und individuell unterschiedlich sind.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind gastrointestinaler Art. Peptische Ulzera, Perforationen oder Blutungen, manchmal tödlich, können insbesondere bei älteren Patienten auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Flatulenz, Obstipation, Verdauungsbeschwerden, Bauchschmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulzerative 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, Hypertonie und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet.

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

Folgende unerwünschte Wirkungen sind bei Erwachsenen mit Ketoprofen berichtet worden:

Häufigkeit Organ-System	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)	Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen[1]					Im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von NSAR wurde eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z.B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben. Dies ist möglicherweise auf den Wirkmecha-	

					nismus der NSAR zurückzuführen.	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems[2]				Hämorrhagische Anämie	Hämolytische Anämie, Störungen der Blutbildung (aplastische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose). Erste Anzeichen können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche orale Läsionen, grippeartige Symptome, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen	Störung der Knochenmarksfunktion
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlägen und Hautjucken			Schwere generelle Überempfindlichkeitsreaktionen. Diese können sich äußern als Gesichtsödem, Schwellungen von Zunge und innerem Kehlkopf mit Einengung der Atemwege, Dyspnoe, Palpitationen, Blutdruckabfall bis hin zum lebensbedrohlichen Schock[3]	
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie, Agitation, Reizbarkeit				Stimmungsschwankungen, Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel oder Müdigkeit	Schläfrigkeit	Parästhesien		Konvulsionen, Geschmacksstörung, aseptische Meningitis
Augenerkrankungen			Sehstörungen (siehe Abschnitt 4.4)			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus			
Herzerkrankungen					Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt	
Gefäßerkrankungen					Hypertonie	Vasodilatation

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Asthma		Bronchospasmus (besonders bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber ASS und anderen NSAR), Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Magen-Darm-Beschwerden, z.B. Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen, Magenschmerzen, Völlegefühl, Obstipation oder Diarrhö und geringfügige Blutverluste im Gastrointestinaltrakt, die in Ausnahmefällen eine Anämie verursachen können	Dyspepsie, abdominale Schmerzen, gastrointestinale Ulzera, in einigen Fällen mit Blutung und Perforation	Hämatemesis, Melaena, Stomatitis, Gastritis		Pankreatitis, Ausbildung von intestinalen, diaphragmaartigen Strikturen wurden berichtet	Exacerbation von Kolitis und von Morbus Crohn
Leber- und Gallenerkrankungen			Leberfunktionsstörungen	Hepatitis, Anstieg der Transaminasen, Anstieg des Serumbilirubins infolge der Leberfunktionsstörung	Leberschäden, insbesondere bei Langzeittherapie	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			erhöhte Photosensibilität, Hautausschlag, Juckreiz		Alopezie (meistens reversibel), bullöse Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom). Nach monatelanger komplikationsloser Einnahme im Allgemeinen reversible photoallergische oder phototoxische Reaktionen mit Erythem, Pruritus, Blasenbildung oder lichenoiden Veränderungen.[5]	Urtikaria, Angioödem
Erkrankungen der Nieren und Harnwege[4]		Periphere Ödeme, besonders bei Patienten mit Hypertonie	Einschränkung der Nierenfunktion, akute Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom oder tubu-		Nierenschäden (Papillennekrosen), insbesondere bei Langzeittherapie, sowie erhöhte	Veränderte Werte im Nierenfunktionstest

			läre interstitielle Nephritis		Harnsäurespiegel	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Ödeme			
Untersuchungen				Gewichtszunahme		

[1]Wenn während der Anwendung von Gabrilen N Zeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern, ist den Patienten daher zu empfehlen, unverzüglich einen Arzt zu Rate zu ziehen. In diesen Fällen ist zu prüfen, ob eine Indikation für eine antiinfektiöse/antibiotische Behandlung besteht.
[2]Bei der Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.
[3]Beim Auftreten dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung von Gabrilen N vorkommen können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.
[4]Die Nierenfunktion sollte regelmäßig kontrolliert werden.
[5]In diesen Fällen sollte Gabrilen N abgesetzt werden.

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, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome
Es wurde von Überdosierungen bis zu 2,5 g Ketoprofen berichtet. In den meisten Fällen wurden nicht schwerwiegende Symptome wie Lethargie, Schläfrigkeit, Übelkeit, Erbrechen und epigastrische Schmerzen beobachtet. Ferner kann es zu Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Bewusstlosigkeit, Bauchschmerzen, Hypotonie, Atemdepression und Zyanose kommen.

Therapie
Ein spezifisches Antidot existiert nicht.
Im Fall einer vermuteten massiven Überdosierung wird eine Magenspülung nur innerhalb von 60 Minuten nach Ingestion empfohlen.
Eine symptomatische und unterstützende Behandlung soll eingeleitet werden, um, falls notwendig, eine Dehydrierung zu kompensieren, die Harnausscheidung zu überwachen und eine Azidose zu korrigieren.
Bei Nierenversagen kann eine Hämodialyse zur Eliminierung des Wirkstoffes zielführend sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: nichtsteroidales Antiphlogistikum/Antirheumatikum; Propionsäurederivate
ATC-Code: M01AE03

Ketoprofen ist ein nicht-steroidales Antiphlogistikum/Antirheumatikum (NSAR), das sich über die Prostaglandinsynthesehemmung in den üblichen tierexperimentellen Entzündungsmodellen als wirksam erwiesen hat. Beim Menschen reduziert Ketoprofen entzündlich bedingte Schmerzen, Schwellungen und Fieber. Ferner hemmt Ketoprofen die kollageninduzierte Thrombozytenaggregation.

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 und 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 Metaboliten hauptsächlich renal (92-98 %) und der Rest biliär eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei Gesunden 1,5-2,5 Stunden, kann sich aber auch über 8 Stunden erstrecken. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann die Elimination im Verhältnis zum Grad der Einschränkung verlängert sein. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 99 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die subchronische und chronische Toxizität von Ketoprofen zeigte sich in tierexperimentellen Studien vor allem in Form von Läsionen und Ulzera im Gastrointestinaltrakt sowie in Nierenschädigungen.

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 tumorerzeugendes Potenzial von Ketoprofen.

Bei einer Dosis von ≥ 6 mg/kg/Tag führte Ketoprofen bei weiblichen Ratten zu einer Beeinträchtigung von Implantation, Fertilität und Geburtsvorgang. Das embryotoxische Potenzial 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:
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
hochdisperses Siliciumdioxid

Kapselhülle:
Gabrilen N 50 mg Hartkapseln
Gelatine
Titandioxid (E171)
Eisen (II, III)-oxid (E172)
Erythrosin (E127)
Indigocarmin (E132)

Gabrilen N 100 mg Hartkapseln
Gelatine
Titandioxid (E171)
Eisen (II, III)-oxid (E172)
Erythrosin (E127)
Indigocarmin (E132)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Gabrilen N 50 mg
Nicht über 25ºC lagern.

Gabrilen N 100 mg
Nicht über 30ºC lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Gabrilen N 50 mg
Gabrilen N 50 mg ist in Blisterpackungen (PVC/PVDC/Aluminium) mit 20, 24, 50 und 100 Kapseln erhältlich.

Gabrilen N 100 mg
Gabrilen N 100 mg ist in Blisterpackungen (PVC/PVDC/Aluminium) mit 20, 30, 50 und 100 Kapseln erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Trommsdorff GmbH & Co. KG
Trommsdorffstraße 2 – 6
D-52477 Alsdorf
Telefon: +49 2404 553-01
Telefax: +49 2404 553-208

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Gabrilen N 50 mg
74245.00.00

Gabrilen N 100 mg
74246.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27.04.2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09.09.2014

10. STAND DER INFORMATION

August 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.