



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gabrilien® N i.m.
50 mg/ml, Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 50 mg Ketoprofen.
Eine 2-ml-Ampulle Injektionslösung enthält 100 mg Ketoprofen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 50 mg Benzylalkohol pro Ampulle, entsprechend 25 mg/ml Injektionslösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose bis leicht gelbliche Injektionslösung mit einem pH-Wert von 5,5–7,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung von akuten schweren Schmerzen bei

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

Die parenterale Anwendung von Ketoprofen ist nur angezeigt, wenn ein besonders rascher Wirkungseintritt erforderlich ist oder eine orale Einnahme oder Gabe als Zäpfchen nicht möglich ist. Die Behandlung sollte hierbei in der Regel nur als einmalige Injektion zur Therapieeinleitung erfolgen.

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).

Gabrilien N i.m. eignet sich besonders zur Behandlung von akuten Schmerzzuständen. Die Dosierung sollte der Symptomatik individuell angepasst werden.

Die maximale Tagesdosis beträgt 200 mg Ketoprofen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis sollte vor Behandlungsbeginn mit einer Tagesdosis von 200 mg Ketoprofen pro Tag sorgfältig abgewogen werden; eine höhere Dosis wird nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Für Erwachsene gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Die parenterale Applikation von Gabrilien N i.m. sollte als einmalige Behandlung erfolgen. In schweren Fällen kann Gabrilien N i.m. zweimal pro Tag appliziert werden (grundsätzlich die Injektionsstelle wechseln). Dabei darf die Gesamtdosis von 200 mg Ketoprofen nicht überschritten werden.

Wenn eine weitere Behandlung notwendig erscheint, sollte diese oral oder mit Zäpfchen durchgeführt werden.

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 (bis zu 18 Jahren)

Gabrilien N i.m. ist für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.3).

Art und Dauer der Anwendung

Intramuskuläre Anwendung.

Gabrilien N i.m. wird langsam tief intraglutäal injiziert.

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).

Parenterale Arzneimittel sind vor Gebrauch visuell zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Benzylalkohol 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
- 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
- hämostatische Störungen oder eine laufende Antikoagulationstherapie
- zerebrovaskuläre Blutung oder andere aktive Blutungen
- schwere Herzinsuffizienz
- schwere Leber- oder Niereninsuffizienz
- drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.6)
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wegen des möglichen Auftretens von anaphylaktischen Reaktionen bis hin zum Schock sollte wie bei anderen Arzneimitteln aus der Gruppe der nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAR) eine Beobachtungszeit von mindestens einer Stunde nach Injektion von Gabrilien N i.m. unter Bereithaltung eines funktionstüchtigen Notfallbestecks eingehalten werden. Der Patient ist über die Notwendigkeit dieser Maßnahme aufzuklären.

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 Gabrilien N i.m. 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, Antikoagulanzen wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Das relative Risiko für gastrointestinale Blutungen steigt bei Personen mit niedrigem Körpergewicht.

Wenn es bei Patienten unter Gabrilen N i.m. zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung umgehend abzubrechen.

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 Flüssigkeits-einlagerung und Ödeme im 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. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Gabrilen N i.m. abgesetzt werden.

Erhöhte Lichtempfindlichkeitsreaktionen gegen UV-Licht infolge der Behandlung mit NSAR sind bekannte Nebenwirkungen dieser Arzneimittel. Bei Ketoprofen ist das Risiko

ko 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 Hautreaktionen 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 i.m. erhalten, zu Lichtempfindlichkeitsreaktionen, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Maskierung der Symptome der zugrunde liegenden Infektionen

Gabrilen N i.m. 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 i.m. 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 i.m. 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 i.m. 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 Antikoagulanzen.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (zum Beispiel anaphylaktischer Schock) wurden sehr selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion nach Anwendung von Gabrilen N i.m. muss die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maß-

nahmen 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 i.m. 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.

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

Hyperkaliämie wird durch Diabetes oder Kombinationsbehandlung mit kaliumsparenden Mitteln gefördert (siehe Abschnitt 4.5). Unter diesen Umständen müssen die Kalium-Spiegel regelmäßig überwacht werden.

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 Schwangerschafts-



wunsch 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).

Große Mengen Benzylalkohol sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität (metabolische Azidose) nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion und in der Schwangerschaft und Stillzeit.

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 Gabrilien N i.m. mit anderen NSAR vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Antikoagulantien (Heparin, Warfarin, Acenocoumarol) und Thrombozytenaggregationshemmer (d.h. Ticlopidin, Clopidogrel)

Erhöhtes Blutungsrisiko. NSAR können die Wirkungen von Antikoagulantien, wie 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-Ekretion 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.

Ein zeitlicher Abstand von mindestens 12 Stunden ist zwischen dem Absetzen oder Beginn der Behandlung mit Ketoprofen und der Verabreichung von Methotrexat einzuhalten.

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 Prostaglandinsynthesehemmung. Diese Patienten

müssen vor Beginn einer Kombinationstherapie rehydriert und die renale Funktion überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). 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, 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 Gabrilien N i.m. 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 Gabrilien N i.m. 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 vasodilatatorisch wirkenden Prostaglandine).

Antibiotika – Chinolonderivate

Bei Patienten, die gleichzeitig mit NSAR und Chinolonen behandelt werden, kann das Risiko für die Ausbildung von Krampfanfällen erhöht sein.

Phenytoin

Die gleichzeitige Anwendung von Gabrilien N i.m. und Arzneimitteln, die Phenytoin enthalten, kann den Serumspiegel von Phenytoin erhöhen. Eine Kontrolle der Phenytoinspiegel wird empfohlen.

Digoxin

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

Heparin in prophylaktischen Dosen

Erhöhtes Blutungsrisiko.

Ciclosporin, Tacrolimus

Risiko additiver nephrotoxischer Wirkungen, insbesondere bei älteren Patienten.

Thrombolytika

Erhöhtes Blutungsrisiko.

Probenecid und Sulfipyrazon

Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfipyrazon 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 Gabrilien N i.m. 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.

Risiko im Bezug auf Hyperkaliämie

Bestimmte Arzneimittel oder therapeutische Kategorien können eine Hyperkaliämie fördern, z.B. Kaliumsalze, kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor Blocker, NSAR, Heparine (niedermolekulare oder unfraktionierte), Ciclosporin, Tacrolimus und Trimethoprim. Das Auftreten einer Hyperkaliämie kann von der Anwesenheit eines Co-Faktors abhängen. Dieses Risiko wird gefördert, wenn die oben angeführten Arzneimittel gemeinsam verabreicht werden.

Risiko im Bezug auf die Hemmung der Thrombozytenaggregation

Verschiedene Substanzen führen infolge ihrer Hemmung der Thrombozytenaggregation zu Interaktionen: Tirofiban, Eptifibatid, Abciximab und Iloprost. Der Einsatz von verschiedenen thrombozytenaggregationshemmenden Mitteln erhöht das Blutungsrisiko.

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 Anwendung 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 einer dieser Symptome nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen und keine Maschinen zu bedienen. Patienten sind über mögliche Sehstörungen aufmerksam zu machen. Beim Auftreten von Sehstörungen, dürfen Patienten nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen. Da bei der Anwendung von Gabrilen N i.m. in höherer Dosis 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:

Siehe Tabelle auf Seite 5

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

Als Symptome einer Überdosierung können zentralnervöse Störungen mit Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit, Benommenheit und Bewusstlosigkeit sowie Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Ferner kann es zu Hypotonie, Atemdepression, gastrointestinalen Blutungen und Zyanose kommen.

Therapie

Ein spezifisches Antidot existiert nicht. Der Patient muss sofort in ein Krankenhaus mit spezialisierter Fachabteilung verlegt werden, um eine symptomatische Behandlung einzuleiten.

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 intramuskulärer Injektion nach 20–30 Minuten erreicht. Nach oraler Applikation liegt die systemische Verfügbarkeit bei über 90 %, nach intramuskulärer 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.



Häufigkeit	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 ver- fügbaren Daten nicht abschätzbar)
Organ-System						
Infektionen und parasitäre Erkran- kungen ¹					Im zeitlichen Zu- sammenhang mit der systemischen Anwendung von NSAR wurde eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisieren- den Fasciitis) be- schrieben. Dies ist möglicherweise auf den Wirkmechani- smus der NSAR zu- rückzuführen.	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ²				Hämorrhagische Anämie, Leukope- nie	Hämolytische Anä- mie, Störungen der Blutbildung (aplas- tische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose). Erste Anzeichen können sein: Fie- ber, Halsschmer- zen, oberflächliche orale Läsionen, grippeartige Symp- tome, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlich- keitsreaktionen mit Hautausschlägen und Hautjucken			Schwere generelle Überempfindlich- keitsreaktionen. Diese können sich äußern als Ge- sichtsödem, Schwellungen von Zunge und innerem Kehlkopf mit Ein- engung der Atem- wege, Dyspnoe, Palpitationen, Blut- druckabfall bis hin zum lebensbedroh- lichen Schock. ³	
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie, Agitation, Reizbarkeit				Stimmungsschwän- kungen, Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel oder Müdigkeit	Schläfrigkeit			Konvulsionen, aseptische Meningi- tis
Augen- erkrankungen			Sehstörungen (sie- he Abschnitt 4.4)			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus			
Herzerkrankungen					Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt	
Gefäßerkrankungen					Hypertonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Asthma	Bronchospasmus (besonders bei Pa- tienten mit bekann- ter Überempfind- lichkeit gegenüber ASS und anderen NSAR), Rhinitis	

Fortsetzung Tabelle

Häufigkeit	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 ver- fügbaren Daten nicht abschätzbar)
Organ-System						
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	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.	gastrointestinale Ulzera, in einigen Fällen mit Blutung und Perforation	Hämatemesis, Melaena, Stomatitis, Gastritis	Colitis	Pankreatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen			Leberfunktionsstörungen	Hepatitis, Anstieg der Transaminasen, Anstieg des Serumbilirubins infolge der Leberfunktionsstörung	Leberschäden, insbesondere bei Langzeittherapie	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes			Erhöhte Photosensibilität, Hautausschlag, Juckreiz		Alopezie (meistens reversibel), bullöse Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom). Nach monatelanger komplikationsloser Anwendung im Allgemeinen reversible photoallergische oder phototoxische Reaktionen mit Erythem, Pruritus, Blasenbildung oder lichenoiden Veränderungen. ⁵	Urtikaria, Verschlechterung einer chronischen Urtikaria, Angioödem
Erkrankungen der Nieren und Harn- wege ⁴		Periphere Ödeme, besonders bei Patienten mit Hypertonie	Einschränkung der Nierenfunktion, akute Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom oder tubuläre interstitielle Nephritis	Hyperkaliämie (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5)	Nierenschäden (Papillennekrosen), insbesondere bei Langzeittherapie, sowie erhöhte Harnsäurespiegel, akute Tubulusnekrose	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Bei intramuskulärer Injektion können Nebenwirkungen an der Injektionsstelle (Schmerzen und Brennen) oder Gewebeschäden (sterile Abszessbildung, Untergang von Fettgewebe) auftreten.	Ödem			

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

¹ Wenn während der Anwendung von Gabrilen N i.m. 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 i.m. vorkommen können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

⁴ Die Nierenfunktion sollte regelmäßig kontrolliert werden.

⁵ In diesen Fällen sollte Gabrilen N i.m. abgesetzt werden.



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 tumor erzeugendes 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

Wasser für Injektionszwecke
 Arginin
 Benzylalkohol
 Citronensäure-Monohydrat

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Unmittelbar nach dem Öffnen anwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglas-Ampullen Typ I mit 2 ml Injektionslösung.

OP mit 1 Ampulle

Praxispackungen:

AP mit 5 Ampullen

AP mit 10 Ampullen

AP mit 20 Ampullen

AP mit 30 Ampullen

AP mit 50 Ampullen

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.

Parenterale Arzneimittel sind vor Gebrauch visuell zu prüfen. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

74247.00.00

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

08.2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt