Profenid 100 mg-Kapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Kapsel enthält 100 mg Ketoprofen.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

186,0 mg Laktose-Monohydrat pro Kapsel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel.

Gelbbraun gefärbte Gelatinekapseln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- akute Arthritiden
- 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)
- Weichteilrheumatismus
- schmerzhafte Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen und Operationen
- Dysmenorrhö.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Für die Anwendung von Profenid stehen Stärken zu 50 mg, 100 mg und 200 mg zur Verfügung.

Dosierung

Erwachsene:

Die allgemeine orale Dosis beträgt 50 – 100 mg ein- bis zweimal täglich, jeweils morgens und/oder abends, abhängig vom jeweiligen Gewicht des Patienten und der Schwere der Symptome.

Die tägliche Dosis beträgt im Allgemeinen 1 – 2 Kapseln Profenid 100 mg (entsprechend 100 – 200 mg Ketoprofen), aufgeteilt in 1 – 2 Einzelgaben.

Die maximale Tagesdosis beträgt 200 mg. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis sollte vor Behandlungsbeginn mit einer Tagesdosis von 200 mg sorgfältig abgewogen werden.

Höhere Dosierungen werden nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Für ältere Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Folgen von Nebenwirkungen. Wegen des möglichen Nebenwirkungsprofils (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8) sollen ältere Menschen besonders sorgfältig überwacht werden.

Wenn eine NSAR-Therapie als notwendig erachtet wird, dann soll die niedrigste effektive Dosis mit der kürzest möglichen Behandlungsdauer eingesetzt werden.

Die Nierenfunktion soll kontrolliert (siehe auch „Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion“) und auf Anzeichen von Blutungen im Magen-Darm-Trakt geachtet werden (siehe Abschnitt 4.4). In diesem Zusammenhang wird auf Profenid 50 mg Kapseln verwiesen.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren (siehe auch Abschnitt 4.3)

Da keine ausreichenden Erfahrungen zur Sicherheit und Wirksamkeit von Ketoprofen bei Kindern und Jugendlichen aus kontrollierten klinischen Studien vorliegen, darf Ketoprofen bei Patienten dieser Altersgruppe nicht angewendet werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe auch Abschnitte 4.3 und 5.2)

Bei einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 50 ml/min sowie bei Hypoalbuminämie empfiehlt es sich, die Behandlung mit der niedrigsten wirksamen Dosis zu beginnen und die Nierenfunktion zu kontrollieren. In diesem Zusammenhang wird auf Profenid 50 mg Kapseln verwiesen.

Die Anwendung von Ketoprofen ist bei einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min kontraindiziert.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe auch Abschnitt 4.3)

Da die Metabolisierung überwiegend in der Leber erfolgt, muss bei Funktionsstörungen der Leber mit einem verlangsamten Abbau und einer Verringerung der Eliminationsgeschwindigkeit gerechnet werden. Die Patienten mit leichten Funktionsstörungen der Leber sind entsprechend streng zu überwachen und dürfen nur mit der niedrigsten wirksamen Dosis behandelt werden. In diesem Zusammenhang wird auf Profenid 50 mg Kapseln verwiesen.

Die Anwendung von Ketoprofen ist bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapseln sind unzerkaut mit ausreichend nicht alkoholischer Flüssigkeit (z.B. 1 Glas Wasser) während oder nach den Mahlzeiten einzunehmen.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, verwandte Substanzen (z.B. Aryl- und Heteroarylpropionsäure) oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile,
- Analgetikaintoleranz in der Anamnese (Patienten, bei denen nach Ketoprofen, Acetylsalicylsäure (ASS) oder anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern (NSAR) Überempfindlichkeitsreaktionen wie Bronchospasmus, Asthma, Urtikaria, Rhinitis oder andere allergische Reaktionen aufgetreten sind); schwere, selten tödliche, anaphylaktische Reaktionen wurden bei diesen Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8).
- drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
- schwere Herzinsuffizienz,
- bestehender oder in der Anamnese aufgetretener peptischer Ulkus/Blutung, gastrointestinale Blutung oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nicht steroidalen Entzündungshemmern (NSAR),
- hämorrhagische Diathese,
- schwere Störungen der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min),
- schwere Leberfunktionsstörungen,
- bekannte photoallergische oder phototoxische Reaktionen während einer Behandlung mit Ketoprofen oder Fibraten,
- induzierbare Porphyrien
- schwere Hypertonie
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Auftreten unerwünschter Wirkungen kann durch die Anwendung der niedrigsten effektiven Dosis über den kürzesten Zeitraum, der für die Erreichung der Beschwerdefreiheit notwendig ist, minimiert werden (siehe Abschnitt 4.2 und „Gastrointestinale Blutung, Ulzera und Perforationen“ und „Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen“).

Kombination mit anderen NSAR

Die Anwendung von Ketoprofen in Kombination mit anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern (NSAR), einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2 Hemmer, ist zu vermeiden.

Gastrointestinale Reaktionen (Gastrointestinale Blutungen, Ulzera und Perforationen)

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

Wenn es bei Patienten unter Profenid zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

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

Das Risiko einer gastrointestinalen Blutung, Ulzeration oder Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese (insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation; siehe Abschnitt 4.3), und bei älteren Patienten (bei dieser Patientengruppe können die Nebenwirkungen auch tödlich sein). Diese Patienten sollen 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 erhalten, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können (siehe Abschnitt 4.5), sollte eine Kombinationstherapie mit gastroprotektiven Arzneimitteln (z.B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (siehe weiter unten und Abschnitt 4.5). Eine strenge Indikationsstellung und besonders sorgfältige ärztliche Überwachung dieser Patienten sowie von Patienten mit Magen-Darm-Beschwerden sind erforderlich.

Patienten mit einer in der Anamnese aufgetretenen gastrointestinalen Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sind aufzufordern, jegliche ungewöhnlichen Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen) insbesondere am Anfang der Therapie dem Arzt zu melden.

Vorsicht ist angeraten, wenn die Patienten 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 ASS (siehe Abschnitt 4.5).

Das relative Risiko für gastrointestinale Blutungen ist höher bei Patienten mit niedrigem Körpergewicht. Wenn es bei Patienten unter Ketoprofen zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung unverzüglich abzusetzen.

NSAR müssen bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) mit Vorsicht angewendet werden, da sich dieses Krankheitsbild verschlechtern kann (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Bei älteren Patienten kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang (siehe Abschnitt 4.2). Eine strenge Indikationsstellung und besonders sorgfältige ärztliche Überwachung dieser Patienten ist erforderlich.

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen
Eine Anwendung unter erhöhten Vorsichtsmaßnahmen und eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer dekompensierter Herzinsuffizienz in der Anamnese sind erforderlich, da Flüssigkeits- und Natriumeinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie berichtet wurden.
Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von einigen nicht Acetylsalicylsäure-NSAR (insbesondere bei einer hohen Dosis und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z.B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Es sind zu wenige Daten vorhanden, um dieses Risiko für Ketoprofen auszuschließen. Eine strenge Indikationsstellung sowie besonders sorgfältige Überwachung sind bei Patienten mit Gerinnungsstörungen erforderlich.
Soe wie bei allen NSARs dürfen Patienten mit schwer einstellbarer bzw. unkontrollierter Hypertonie, kongestivem Herzversagen, Herzinsuffizienz, Flüssigkeitseinlagerungen und Ödemen in Verbindung mit NSAR-Therapien, bestehender ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Gefäßerkrankung und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung erst nach sorgfältiger Abwägung mit Ketoprofen behandelt werden und müssen angemessen überwacht und beraten werden. Vergleichbare Abwägungen sollen auch vor Initiierung einer länger dauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) vorgenommen werden.
Ein erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern wurde in Verbindung mit NSAR-Therapie berichtet.
Ein erhöhtes Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse wurde bei Patienten berichtet, die mit nicht Aspirin NSAR zur perioperativen Schmerzbehandlung im Zuge einer Koronaraterien Bypass Operation (CABG) behandelt wurden.
Hautreaktionen
Unter NSAR-Therapie wurde sehr selten über schwerwiegende Hautreaktionen, einige mit letalem Ausgang, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse (Lyell-Syndrom) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Beginn der Therapie zu bestehen, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. Bei ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Zeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion soll Ketoprofen abgesetzt werden.
Infektionen
Bei Vorliegen einer Infektionserkrankung können NSAR, einschließlich Ketoprofen, durch ihre antiinflammatorischen, analgetischen und antipyretischen Eigenschaften, die allgemeinen Anzeichen einer fortschreitenden Infektion, z.B. Fieber, maskieren. Auch die Aktivierung latenter Infektionen wurde beobachtet. Diese Möglichkeiten sind zu berücksichtigen, um unnötige Verzögerungen bei der Einleitung einer geeigneten Infektionsbehandlung zu vermeiden. Falls Patienten mit Infektionen, die jedoch bekannt sind, Ketoprofen erhalten, ist besondere Vorsicht geboten.
Sehr selten ist im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von NSAR eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der NSAR.
Wenn während der Anwendung von Ketoprofen Zeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlechtern, sind die Patienten zu instruieren, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen. Es ist zu prüfen, ob die Indikation für eine antiinfektiöse/antibiotische Therapie vorliegt.
Hyperkaliämie
Hyperkaliämie kann auftreten, insbesondere bei Patienten mit Diabetes, Nierenversagen und/oder einer Kombinationsbehandlung mit kaliumsparenden Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5). Eine regelmäßige Überwachung der Kaliumspiegel ist bei solchen Patienten erforderlich.
Weitere Hinweise
Vor Therapiebeginn mit einem NSAR muss bei Patienten mit folgenden Grunderkrankungen eine sorgfältige ärztliche Abwägung des Behandlungsregimes durchgeführt werden:
– unkontrollierte Hypertonie,
– kongestive Herzinsuffizienz,
– ischämische Herzerkrankung,
– periphere arterielle Verschlusskrankheit, und/oder zerebrovaskuläre Erkrankung,
– kardiovaskuläre Erkrankung.,
Dies gilt auch vor Beginn einer Langzeitbehandlung bei Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B.: Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen).
Eine strenge Indikationsstellung sowie besonders sorgfältige ärztliche Überwachung sind ebenfalls erforderlich bei Patienten:
– mit vorgeschädigten Nieren;
– mit Leberfunktionsstörungen;
– direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen;
– mit Psychosen, Anfallsleiden, Morbus Parkinson
– die auf andere Stoffe allergisch reagieren, da für sie bei der Anwendung von Ketoprofen ebenfalls ein

erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht;
– mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen (inklusive Asthma), die auch an chronischer Rhinitis, chronischer Sinusitis, Heuschnupfen und/oder Nasenpolypen leiden; es besteht ein höheres Risiko, eine Allergie gegenüber Acetylsalicylsäure und/oder NSAR zu entwickeln. Die Anwendung dieses Arzneimittels kann einen Asthmaanfall oder Bronchospasmus, Quincke-Ödem oder Urtikaria auslösen, insbesondere bei Personen die gegenüber Acetylsalicylsäure oder NSAR allergisch sind (siehe Abschnitt 4.3).

Funktionelles Nierenversagen

Zu Beginn der Behandlung sowie bei einer Dosiserhöhung sind die Harnmenge sowie die Nierenfunktion sorgfältig zu überwachen bei Patienten mit:
– Herzinsuffizienz,
– Leberzirrhose,
– Nephrose,
– Diuretika-Behandlung,
– chronischer Beeinträchtigung der Nierenfunktion, insbesondere bei älteren Patienten.

Bei diesen Patienten kann Ketoprofen durch die Prostaglandinhemmung zu einer Verringerung des renalen Blutflusses mit schwerer Nierenschädigung führen.

Bei Patienten mit gestörter Leberfunktion oder einer Lebererkrankung in der Anamnese sind, insbesondere bei einer Langzeitbehandlung, die Transaminasen in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren.

In seltenen Fällen wurde über Gelbsucht und Hepatitis im Zusammenhang mit der Anwendung von Ketoprofen berichtet.

Während der Behandlung mit Ketoprofen ist eine regelmäßige Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion, der Gerinnung, des Säure-Basen-Haushalts sowie des Blutbildes erforderlich.

Ketoprofen kann vorübergehend die Thrombozytenaggregation hemmen. Patienten mit Blutgerinnungsstörungen sind daher sorgfältig zu überwachen.

Ketoprofen kann bei schweren Schmerzen auch in Kombination mit Morphinderivaten verabreicht werden.

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

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

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.

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

Die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn Sehstörung, wie z.B. verschwommenes Sehen, auftreten.

Profenid 100 mg Kapseln enthalten Laktose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollen dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Kombinationen werden nicht empfohlen bzw. sind kontraindiziert

Andere NSAR einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2 Hemmer, hochdosierter Salicylate und Alkohol:

Die gleichzeitige Gabe mit Ketoprofen erhöht das Risiko gastrointestinaler Ulzera und Blutungen auf Grund eines synergistischen Effekts (siehe Abschnitt 4.4).

Digoxin, Phenytoin, Lithium:

Die gleichzeitige Anwendung mit Ketoprofen kann den Serumspiegel dieser Wirkstoffe erhöhen. Mitunter erreichen die Lithiumspiegel aufgrund der verminderten renalen Lithiumexkretion toxische Spiegel. Bei erforderlicher gleichzeitiger Einnahme ist eine engmaschige Kontrolle der Lithiumspiegel notwendig und die Lithiumdosierung muss während und nach der NSAR-Therapie angepasst werden. Eine Kontrolle der Digoxin- und Phenytoinspiegel wird empfohlen.

Antikoagulanzien (Heparin, Warfarin) und Thrombozytenaggregationshemmer (z.B. Acetylsalicylsäure, Ticlopidin, Clopidogrel):

Erhöhtes Blutungsrisiko (Schädigung der Gastroduodenalschleimhaut durch NSAR) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). NSAR verstärken wahrscheinlich die Wirkungen von Antikoagulanzien, wie Warfarin (siehe Abschnitt 4.4). Wenn eine gleichzeitige Einnahme unvermeidbar ist, muss der Patient in Hinblick auf klinische und Laborparameter engmaschig kontrolliert werden.

Methotrexat (Dosierung >15 mg/Woche):

Erhöhtes Risiko einer hämatologischen Toxizität von Methotrexat, insbesondere bei hoher Dosierung, möglicherweise aufgrund der Verdrängung von proteingebundenem Methotrexat und der verminderten renalen Ausscheidung.

Ein zeitlicher Abstand von mindestens 12 Stunden ist zwischen dem Absetzen oder Beginn der Behandlung

mit Ketoprofen und der Verabreichung von Methotrexat einzuhalten.

Folgende Kombinationen erfordern besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diuretika:

Patienten, v.a. 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).

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten:

Bei Patienten mit einer beeinträchtigen Nierenfunktion (z.B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten) kann die Kombinationstherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Antagonisten und Arzneimitteln, die die Cyclooxygenase hemmen, in einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion resultieren, einschließlich akuten Nierenversagens.

Methotrexat (Dosierung <15 mg/Woche):

Erhöhtes Risiko einer hämatologischen Toxizität von Methotrexat aufgrund der verminderten renalen Ausscheidung. Während der ersten Wochen der Kombinationsbehandlung soll das vollständige Blutbild wöchentlich überwacht werden. Wenn es zu Änderungen der Nierenfunktion kommt oder wenn der Patient älter ist, soll diese Überwachung häufiger erfolgen.

Kortikosteroide:

Eine gemeinsame Anwendung steigert das Risiko für Geschwüre und Blutungen im Magen-Darm-Bereich (siehe Abschnitt 4.4).

Schleifendiuretika:

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

Pentoxifyllin:

Erhöhtes Blutungsrisiko. Häufigere klinische Überwachung einschließlich Überwachung der Blutungszeit ist erforderlich.

Tenofovir:

Die gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil (als Fumarat) und NSAR kann das Risiko von Nierenversagen erhöhen.

Folgende Kombinationen müssen berücksichtigt werden

Antihypertensiva (Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Diuretika):

Risiko der Abnahme der antihypertensiven Wirkung (Hemmung der vasodilatorisch wirkenden Prostaglandine durch NSAR).

Thrombolytika:

Erhöhtes Blutungsrisiko.

Orale Antidiabetika:

Bisher zeigten klinische Untersuchungen keine Wechselwirkungen zwischen Ketoprofen und oralen Antidiabetika.

Trotzdem wird bei gleichzeitiger Therapie vorsichtshalber eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

Probenecid und Sulfinpyrazon:

Arzneimittel, die diese Wirkstoffe enthalten, können merklich die Plasma-Clearance von Ketoprofen vermindern (Kombination meiden).

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI):

Erhöhtes Risiko von gastrointestinalen Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

Ciclosporin, Tacrolimus:

Risiko additiver nephrotoxischer Wirkungen, insbesondere bei älteren Patienten. Die Nierenfunktion sollte zu Beginn der Therapie überwacht werden.

Antacida:

Die Einnahme von Antacida kann zu einer verringerten Resorption von Ketoprofen führen.

Intrauterine Verhütungsmittel:

Eine mögliche Verringerung der Wirkung dieser Verhütungsmittel wird diskutiert.

Phenobarbital

Eine Verminderung der Wirkung von Ketoprofen durch Phenobarbital ist möglich.

Risiko in Bezug auf Hyperkaliämie:

Bestimmte Arzneimittel oder therapeutische Maßnahmen können eine Hyperkaliämie fördern, z.B. Kaliumsalze, kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker, NSAR, Heparine (niedermolekulare oder unfraktionierte), Immunsuppressiva wie 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 mit Ketoprofen verabreicht werden. Das Risiko ist besonders groß bei kaliumsparenden Diuretika, vor allem dann, wenn mehr als eines gemeinsam angewendet wird oder wenn sie zusammen mit Kaliumsalzen verabreicht werden, während die gleichzeitige Verabreichung von ACE-Hemmern und NSAR z.B. ein geringeres Risiko darstellt, solange die empfohlenen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden.

Um die Risiken und Vorsichtsmaßnahmen, die für hyperkalämische Substanzen gelten, zu identifizieren, müssen die für jede Substanz spezifischen Interaktionen berücksichtigt werden. Obwohl für bestimmte Substanzen, wie für Trimethoprim, keine spezifischen Interaktionen in Hinblick auf Risiken beschrieben sind, können auch diese Substanzen dennoch als fördernde Faktoren in Kombination mit anderen Arzneimitteln angesehen werden.

Risiko in 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 Arzneimitteln erhöht das Blutungsrisiko (siehe Abschnitt 4.4).

Laboruntersuchungen:

Unter einer Ketoprofen-Behandlung können unter anderem folgende Labortestwerte verändert werden:
Verlängerung der Blutungszeit, SGOT, SGPT, LDH, Blutzucker, Serumeisen, Serumbilirubin, Blutbild.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Anwendung von NSAR kann die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird daher für Frauen mit Schwangerschaftswunsch nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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 <1% auf circa 1,5% erhöht. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt (siehe Abschnitt 5.3). In Tierversuchen wurde nachgewiesen, dass die Gabe von Prostaglandinsynthesehemmern einen vermehrten Verlust von Prä- und Post-Implantaten sowie eine erhöhte embryo-fetale Letalität zur Folge hat. Zusätzlich wurde eine erhöhte Inzidenz verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Organogenesephase Prostaglandinsynthesehemmer erhalten hatten.

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters soll Ketoprofen nur bei unbedingter Notwendigkeit verordnet werden. Wenn Ketoprofen bei Frauen mit Kinderwunsch oder während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters angewendet wird, soll die Dosis so gering und die Dauer der Behandlung so kurz wie möglich sein.

Drittes Trimester:

Alle Prostaglandinsynthesehemmer, einschließlich Ketoprofen, können folgende Auswirkungen haben:

– ***beim Fetus:***
  - kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Schließen des Ductus arteriosus Botalli und pulmonalem Hochdruck)
  - renale Dysfunktion, welche bis hin zu Nierenversagen mit Oligohydramniose fortschreiten kann
– ***auf Mutter und Neugeborenes am Ende der Schwangerschaft:***
  - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, eine aggregationshemmende Wirkung, die schon bei sehr geringen Dosen auftreten kann
  - Hemmung der Uteruskontraktionen und in weiterer Folge verzögerte oder verlängerte Wehen

Deshalb ist Ketoprofen während des dritten Trimesters der Schwangerschaft kontraindiziert.

Stillzeit

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

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

Patienten sind auf potentielle Nebenwirkungen wie Benommenheit, Müdigkeit, Schwindel, Sehstörungen oder Krämpfe aufmerksam zu machen. Sie können die Reaktionsfähigkeit verändern und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Daher sollen Patienten bei denen eines dieser Symptome auftritt angehalten werden, nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen und keine Maschinen zu bedienen.

Beim Auftreten von Sehstörungen dürfen Patienten nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen, manchmal tödlich, können insbesondere bei älteren Patienten auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Blähungen, Verstopfung, Dyspepsie, Schmerzen im Magen und/oder Oberbauch, Melaena, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Exazerbation einer ulzerativen Kolitis und von Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) wurden nach der Verabreichung berichtet. Weniger häufig wurde eine Gastritis beobachtet.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ≥1/10

Häufig: ≥1/100 bis <1/10
Gelegentlich: ≥1/1.000 bis <1/100
Selten: ≥1/10.000 bis <1/1.000
Sehr selten: <1/10.000
Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Sehr selten: Verschlechterung von infektionsbedingten Entzündungen im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von NSAR (z.B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Selten: hämorrhagische Anämie
Sehr selten: Störungen der Blutbildung (aplastische Anämie, Leukopenie, Panzytopenie)
Nicht bekannt: Agranulozytose, Thrombozytopenie, Störung der Knochenmarksfunktion (Knochenmarksversagen), hämolytische Anämie

Erkrankungen des Immunsystems
Sehr selten: schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (v.a. bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen ASS und andere NSAR) mit z.B. Herzjagen, Blutdruckabfall
Nicht bekannt: anaphylaktische Reaktionen bis hin zum Schock (in Einzelfällen tödlich).
Beim Auftreten einer dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Nicht bekannt: Hyponatriämie, Hyperkaliämie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)

Psychiatrische Erkrankungen
Gelegentlich: Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit
Nicht bekannt: affektive Störungen, Stimmungsschwankungen, Depressionen, Halluzinationen, Verwirrung

Erkrankungen des Nervensystems
Gelegentlich: Benommenheit, Kopfschmerzen, Schwindel, Somnolenz
Selten: Parästhesien
Nicht bekannt: Konvulsionen, Geschmacksstörung, aseptische Meningitis

Augenerkrankungen
Selten: Sehstörungen (z.B. verschwommenes Sehen, siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Selten: Tinnitus

Herzerkrankungen
Gelegentlich: Ödeme
Nicht bekannt: Herzversagen oder Verschlechterung einer Herzschwäche, Vorhofflimmern

Gefäßerkrankungen
Nicht bekannt: Bluthochdruck, Vasodilatation, Vaskulitis (einschließlich leukozytoklastischer Vaskulitis)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Selten: Asthma
Nicht bekannt: Bronchospasmus (besonders bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber ASS und anderen NSAR), Rhinitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen
Gelegentlich: Obstipation, Völlegefühl, Diarrhö, Schmerzen im Magen und/oder Oberbauch, Gastroenteritis, Gastritis, Flatulenz, Hämatemesis, Melaena, gastrointestinale Ulzera, unter Umständen mit Blutung und Perforation
Selten: ulzerative Stomatitis, peptisches Ulkus, Kolitis
Sehr selten: diaphragmaartige intestinale Strikturen
Nicht bekannt: Exazerbation einer Kolitis und von Morbus Crohn, gastrointestinale Blutungen und Perforation, gastrointestinale Beschwerden, Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen
Selten: Hepatitis, Anstieg der Transaminasen, Anstieg des Serumbilirubins infolge der Leberfunktionsstörung
Sehr selten: Leberschäden, insbesondere bei Langzeittherapie (Ikterus)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Gelegentlich: Ausschlag, Juckreiz
Nicht bekannt: Photosensibilitätsreaktion, Alopezie, Urtikaria, Verschlechterung einer chronischen Urtikaria, Angioödem, Dermatitis, bullöse Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse (Lyell-Syndrom), akute generalisierte exanthematische Pustulose

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Sehr selten: Nierenfunktionsstörungen (z.B. interstitielle Nephritis, Albuminurie, Hämaturie, Anstieg der Harnsäurekonzentration und des Stickstoffs).
Insbesondere bei Langzeittherapie Nierenschädigung, die die Ursache für eine akute Niereninsuffizienz sein kann: Einzelne Fälle einer akuten Tubulusnekrose und einer renalen Papillennekrose wurden berich-

tet.
Nicht bekannt: akutes Nierenversagen bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4), tubulointerstitielle Nephritis, nephrotisches Syndrom, veränderte Werte im Nierenfunktionstest, Wasser-/Natriumretention mit möglichen Ödemen, Hyperkaliämie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Fatigue

Untersuchungen

Selten: Gewichtszunahme

Klinische Studien und epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass einige NSAR (insbesondere in hoher Dosierung und bei langer Anwendung) mit einem erhöhten Risiko arterieller thrombotischer Ereignisse assoziiert sein könnten (z.B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) (siehe Abschnitt 4.4).

Insbesondere das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen ist von der Dosis und der Anwendungsdauer abhängig.

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

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 über das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/
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, Benommenheit, Übelkeit, Erbrechen und epigastrische Schmerzen beobachtet. Auch Hautausschläge, Pruritus sowie Nierenfunktionsstörungen und gastrointestinale Blutungen bzw. Ulkus sind als Intoxikationsfolgen möglich. Ferner kann es zu Hypotonie, Atemdepression und Zyanose kommen.

Bei schwerer Vergiftung muss der Patient sofort hospitalisiert werden.

Therapie

Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

Im Fall einer vermuteten massiven Überdosierung wird eine Magenspülung 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:Nicht steroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Propionsäurederivate, Ketoprofen,
ATC-Code: M01AE03.

Ketoprofen ist ein nicht steroidales Antirheumatikum aus der Gruppe der Propionate, ein Derivat der Arylcarboxylsäure.

Es besitzt analgetische, antipyretische und entzündungshemmende Eigenschaften und hemmt die Funktion der Blutplättchen.

Diese Eigenschaften sind mit einer Verminderung der Synthese der Prostaglandine durch eine Hemmung der Funktion der Cyclooxygenase verbunden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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.

Eine begleitende Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Resorption.

Verteilung

Nach oraler Applikation liegt die systemische Verfügbarkeit bei über 90%, nach i.m. und rektaler Gabe beträgt sie über 70%.

Ketoprofen wird zu 99% an Plasmaproteine gebunden. In der Synovialflüssigkeit wird eine höhere Konzentration als im Serum erreicht. Ketoprofen überwindet die Plazentaschranke.

Biotransformation

Die Metabolisierung erfolgt durch Hydroxylierung und Konjugation in der Leber.

Elimination

Die pharmakologisch unwirksamen Metaboliten werden 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 in Abhängigkeit vom Grad der Insuffizienz verlängert sein.

Ältere Patienten (über 65 Jahre) und Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei herabgesetzter Kreatinin-Clearance nimmt auch die gesamte Plasma-Clearance von Ketoprofen ab. Die Plasmahalbwertszeit kann verlängert werden. Deshalb und aufgrund des Wirkmechanismus mit starker Hemmung der Prostaglandinsynthese ist die Anwendung von Ketoprofen bei einer Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min kontraindiziert.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Da die Metabolisierung von Ketoprofen überwiegend in der Leber erfolgt, muss bei schweren Funktionsstörungen der Leber mit einem verlangsamten Abbau und einer Verringerung der Eliminationsgeschwindigkeit gerechnet werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

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

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

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 Potential von Ketoprofen.

Reproduktionstoxizität

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:

Laktose-Monohydrat
Magnesiumstearat

Kapselhülle:

Gelatine
Eisenoxid gelb (E 172)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Aluminiumblisterpackung mit 10, 30 oder 50 Kapseln.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. Inhaber der Zulassung

sanofi-aventis GmbH
Leonard-Bernstein-Straße 10
1220 Wien
Österreich

8. Zulassungsnummer

1–19745

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

16. Juli 1992 / 6. Oktober 2013

10. Stand der Information

März 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:

Rezept- und apothekenpflichtig.