

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PROTAXON forte 300 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Proglumetacindimaleat

1 Filmtablette enthält 300 mg Proglumetacindimaleat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei

- akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall)
- chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthritis)
- Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen
- Reizzuständen bei Arthrosen und Spondylarthrosen
- entzündlichen weichteilrheumatischen Erkrankungen
- schmerzhaften Schwellungen oder Entzündungen nach Verletzungen.

Wegen der verzögerten Freisetzung des wirksamen Metaboliten Indometacin ist PROTAXON forte nicht zur Therapieeinleitung bei Erkrankungen geeignet, bei denen ein rascher Wirkungseintritt benötigt wird.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung:

Die Dosierung erfolgt individuell nach Anweisung des Arztes.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von PROTAXON forte bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Erwachsene:

PROTAXON forte wird in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung dosiert. Soweit nicht anders verordnet, wird morgens und abends jeweils 1 Filmtablette eingenommen.

Art der Anwendung

PROTAXON forte wird unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit und nicht auf nüchternen Magen eingenommen. Bei empfindlichem Magen empfiehlt es sich PROTAXON forte während der Mahlzeiten einzunehmen.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Einnahme von PROTAXON forte über einen längeren Zeitraum erforderlich sein.

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

PROTAXON forte darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- bekannten Reaktionen von Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis oder Urtikaria nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nichtsteroidalen Entzündungshemmern in der Vergangenheit
- ungeklärten Blutbildungs- und Gerinnungsstörungen
- bestehenden oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretenen peptischen Ulcera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulcerationen oder Blutungen)
- gastrointestinalen Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR) zerebrovaskulären oder anderen aktiven Blutungen
- schwerer Herzinsuffizienz.
- Schwangerschaft im letzten Drittel (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungGastrointestinale Sicherheit

Die Anwendung von PROTAXON forte in Kombination mit anderen NSAR einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2 Hemmer sollte vermieden werden.

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

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

Ältere Patienten:

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

Gastrointestinale Blutungen, Ulcera und Perforationen:

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

Das Risiko gastrointestinaler Blutung, Ulceration oder Perforation ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit Ulcera in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation

(s. Abschnitt 4.3), und bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen.

Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) oder anderen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, benötigen (siehe Abschnitt 4.5), sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) in Betracht gezogen werden (s. unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollten jegliche ungewöhnliche Symptome im Bauchraum (vor allem gastrointestinale Blutungen) insbesondere am Anfang der Therapie melden.

Vorsicht ist angeraten, wenn die Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulcera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Kortikosteroide, Antikoagulanzen wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS (s. Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter PROTAXON forte zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulcera kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

NSAR sollten bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) nur mit Vorsicht angewendet werden, da sich ihr Zustand verschlechtern kann (s. Abschnitt 4.8).

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen:

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer dekompensierter Herzinsuffizienz in der Anamnese sind erforderlich, da Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie berichtet wurden.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von manchem NSAR (insbesondere bei hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (zum Beispiel Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um ein solches Risiko für PROTAXON forte auszuschließen.

Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, bestehender ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollten mit PROTAXON forte nur nach sorgfältiger Abwägung behandelt werden. Vergleichbare Abwägungen sollten auch vor Initiierung einer längerdauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Hochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) gemacht werden.

PROTAXON® forte 300 mg Filmtabletten

**MEDA Pharma
GmbH & Co. KG**

Haut:

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

Sonstige Hinweise:

PROTAXON forte sollte nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden:

- bei angeborener Störung des Porphyrinstoffwechsels (z.B. akute intermittierende Porphyrie)
- bei systemischen Lupus erythematoses (SLE) sowie Mischkollagenose (mixed connective tissue disease) (s. Abschnitt 4.8).

Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich:

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

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

Indometacin, der Hauptmetabolit von Proglumetacin, kann vorübergehend die Thrombozytenaggregation hemmen. Patienten mit Gerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden.

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

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

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaf-

ten Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

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

Im Verlauf einer Langzeitbehandlung mit Indometacin werden gelegentlich Pigmentdegeneration der Retina und Kornea-Trübungen beobachtet (s. Abschnitt 4.8). Verschwommensehen kann hierfür ein kennzeichnendes Symptom sein und erfordert eine gründliche ophthalmologische Untersuchung. Da diese Veränderungen aber auch asymptomatisch sein können, sind bei Patienten unter Langzeittherapie regelmäßige ophthalmologische Untersuchungen ratsam. Beim Auftreten entsprechender Veränderungen wird ein Absetzen des Arzneimittels empfohlen. Zumeist sind diese Veränderungen dann reversibel.

Bezüglich weiblicher Fertilität s. Abschnitt 4.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Andere NSAR einschließlich Salicylate:

Die gleichzeitige Gabe mehrerer NSAR kann das Risiko gastrointestinaler Ulcera und Blutungen auf Grund eines synergistischen Effekts erhöhen. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Indometacin mit anderen NSAR vermieden werden (s. Abschnitt 4.4)

Digoxin, Phenytoin, Lithium

Die gleichzeitige Anwendung von PROTAXON forte mit Digoxin-, Phenytoin- oder Lithiumpräparaten kann den Digoxin- bzw. Lithiumspiegel im Serum erhöhen. Eine Kontrolle der Lithium-Serumspiegel ist notwendig.

Diuretika, ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten

PROTAXON forte kann die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva abschwächen. NSAR können die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva abschwächen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z.B. exsikierte Patienten oder ältere Patienten) kann die gleichzeitige Einnahme eines ACE-Hemmers oder Angiotensin-II-Antagonisten mit einem Arzneimittel, dass die Cyclooxygenase hemmt, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, führen, was gewöhnlich reversibel ist. Daher sollte eine solche Kombination nur mit Vorsicht angewendet werden, vor allem bei älteren Patienten. Die Patienten müssen zu einer adäquaten Flüssigkeitsaufnahme aufgefordert werden und eine regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte sollte nach Beginn einer Kombinationstherapie in Erwägung gezogen werden.

Die gleichzeitige Gabe von PROTAXON forte und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen.

Glukokortikoide:

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

Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure und selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI):

erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (s. Abschnitt 4.4).

Methotrexat:

Die Gabe von PROTAXON forte innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat im Blut und einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen.

Ciclosporin

Nichtsteroidale Antiphlogistika (wie Proglumetacin) können die Nierentoxizität von Ciclosporin erhöhen.

Antikoagulanzen:

NSAR können die Wirkung von Antikoagulanzen wie Warfarin verstärken (s. Abschnitt 4.4).

Sulfonylharnstoffe

Vereinzelt wurde über eine Beeinflussung des Blutzuckerspiegels nach Gabe von Indometacin, dem Hauptmetaboliten von Proglumetacin berichtet, die eine Anpassung der antidiabetischen Medikation erforderte. Daher wird bei gleichzeitiger Einnahme vorsichtshalber eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

Penicillin

Bei Kombination mit Penicillinen wird deren Elimination verzögert.

Probenecid

Bei Kombination mit Probenecid wird die Proglumetacin-Elimination verlangsamt.

Furosemid

Durch Furosemid wird die Proglumetacin-Ausscheidung beschleunigt.

Triamteren

PROTAXON forte sollte nicht gleichzeitig mit Triamteren angewendet werden, da sonst die Gefahr des akuten Nierenversagens besteht.

Diflunisal

PROTAXON forte sollte nicht gleichzeitig mit Diflunisal eingenommen werden, da sonst mit einem deutlichen Anstieg der Proglumetacin-Plasmaspiegel zu rechnen ist (letale gastrointestinale Hämorrhagien wurden beschrieben).

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. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

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

Während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters sollte Proglumetacindimaleat nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Proglumetacindimaleat von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden oder wenn es während des ersten oder zweiten Schwangerschaftstrimesters angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesehemmer:

- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
 - kardiopulmonale Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie);
 - Nierenfunktionsstörung, die zu Nierenversagen mit Oligohydramniose fortschreiten kann;
- die Mutter und das Kind, am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:
 - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
 - Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Zusätzlich wurde über fetale Schäden in Form einer nekrotisierenden Enterokolitis berichtet.

Daher ist Proglumetacindimaleat während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert.

Stillzeit:

Indometacin und seine Abbauprodukte gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da nachteilige Folgen für den Säugling bisher nicht bekannt geworden sind, wird bei kurzfristiger Anwendung eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein. Wird eine längere Anwendung bzw. Einnahme höherer Dosen zur Therapie rheumatischer Erkrankungen verordnet, sollte jedoch ein frühzeitiges Abstillen erwogen werden.

Fertilität:

Die Anwendung von Proglumetacindimaleat 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 Proglumetacindimaleat in Betracht gezogen werden.

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

Da bei der Anwendung von PROTAXON forte 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 Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/100$)
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten ($< 1/10.000$)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffend den Verdauungstrakt. Peptische Ulcera, Perforationen oder Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulcerative Stomatitis und Verschlimmerung von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.

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

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

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

Herzerkrankungen:

Sehr selten: Palpitationen, Schmerzen in der Brust, Herzinsuffizienz.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Sehr selten: Störungen der Blutbildung (Anämie, Leukopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie). Erste Symptome können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen. Bei der Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen und Benommenheit.

Häufig: Schwindel, Schläfrigkeit, leichte Ermüdbarkeit, Erschöpfung, Depression.

Gelegentlich: periphere Neuropathie, Muskelschwäche, Krämpfe, Parästhesien, vorübergehende Bewusstseinsverluste bis zum Koma.

Eine Verstärkung der Symptome bei Epilepsie und Morbus Parkinson ist unter Gabe von PROTAXON forte möglich.

Abhängig vom Schweregrad der Erscheinungen kann eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Therapie notwendig werden.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Auftreten von Doppelbildern, Pigmentdegenerationen der Retina und Kornea-Trübungen im Verlauf einer Langzeitbehandlung.

Verschwommensehen kann hierfür ein kennzeichnendes Symptom sein (s. Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Tinnitus

Gelegentlich: Taubheit

Sehr selten: vorübergehende Hörstörungen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö, geringfügige Magen-Darm-Blutverluste, die in Ausnahmefällen eine Anämie verursachen können.

Häufig: Dyspepsie, Flatulenz, Bauchkrämpfe, Inappetenz, gastrointestinale Ulcera (unter Umständen mit Blutung und Durchbruch).

Gelegentlich: Melaena, Hämatemesis, blutiger Durchfall.

Sehr selten: aphthöse Stomatitis, Glossitis, Ösophagusläsionen, Beschwerden im Unterbauch (z. B. blutende, zum Teil auch ulcerierende Colitiden), Verstärkung einer Colitis ulcerosa und eines Morbus Crohn, Obstipation, Pankreatitis.

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

Sehr selten: diaphragmaartige intestinale Strikturen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Gelegentlich: Ödeme (z. B. periphere Ödeme), insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz.

Sehr selten: Nierengewebsschädigungen (interstitielle Nephritis, Papillennekrose), die mit akuter Niereninsuffizienz, Proteinurie und/oder Hämaturie einhergehen können, nephrotisches Syndrom.

Die Nierenfunktion sollte daher regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich: Alopezie.

Sehr selten: Photosensibilisierung, Purpura (auch allergische Purpura), bullöse Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom).

PROTAXON® forte 300 mg Filmtabletten

**MEDA Pharma
GmbH & Co. KG**

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Sehr selten: Hyperglykämie, Glukosurie

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Sehr selten ist im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von nichtsteroidalen Antiphlogistika eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der nichtsteroidalen Antiphlogistika.

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

Gefäßerkrankungen
Sehr selten: Hypertonie

Erkrankungen des Immunsystems:
Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautausschlag und Hautjucken.
Gelegentlich: Urtikaria, Überempfindlichkeitsreaktionen mit Asthmaanfällen (ggf. mit Blutdruckabfall).

Der Patient ist anzuweisen, in diesem Fall umgehend den Arzt zu informieren, und PROTAXON forte nicht mehr einzunehmen.

Sehr selten: Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen. Sie können sich äußern als: Gesichtsschwellung, Zungenschwellung, innere Kehlkopfswellung mit Einengung der Luftwege, Luftnot, Tachykardie, Blutdruckabfall bis zum bedrohlichen Schock. Bei Auftreten einer dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Sehr selten: allergisch bedingte Vaskulitis und Pneumonitis

Leber- und Gallenerkrankungen:
Häufig: Erhöhung der Leberenzyme im Blut (Serumtransaminasen).
Gelegentlich: Leberschäden, insbesondere bei Langzeittherapie, akute Hepatitis mit oder ohne Ikterus (sehr selten fulminant verlaufend, auch ohne Prodromalsymptome), Leberversagen.
Die Leberwerte sollen daher regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:
Sehr selten: Vaginalblutungen

Psychiatrische Erkrankungen
Gelegentlich: Verwirrtheit, Angstzustände, psychische Störungen, Schlaflosigkeit

Eine Verstärkung der Symptome bei psychiatrischen Vorerkrankungen ist unter Gabe von PROTAXON forte möglich. Abhängig vom Schweregrad der Erscheinungen kann eine Dosisreduktion oder Absetzen der Therapie notwendig 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-Ver-

hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Als Symptome einer Überdosierung können zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit, Bewusstlosigkeit und Krämpfe auftreten. Desweiteren kann es zu Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen kommen. Ferner sind das Auftreten von gastrointestinalen Blutungen sowie Funktionsstörungen der Leber und der Nieren möglich.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:
Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Antiphlogistika und Antirheumatika
Essigsäurederivate und verwandte Substanzen

ATC-Code: M01AB14

Proglumetacindimaleat, der Wirkstoff in PROTAXON forte, wirkt antiphlogistisch, analgetisch und antipyretisch. Die Wirkung entspricht bei äquivalenter Dosierung der des Indometacins.

Der Effekt ist auf eine Hemmung der Prostaglandinbiosynthese zurückzuführen. Weiterhin werden auch die Synthese der Leukotriene, die Leukozytenmigration sowie die Freisetzung von Superoxidradikalen und von lysosomalen Enzymen gehemmt. Darüber hinaus wurde eine Hemmung der Thrombozytenaggregation und der proteolytischen Aktivität nachgewiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Proglumetacindimaleat wird schnell resorbiert und in der Leber zu ca. 80 % in zwei Hauptmetaboliten, und zwar in das antirheumatisch wirksame Indometacin und das gastroprotektiv wirksame Proglumid verstoffwechselt. Die restlichen 20 % werden in Indolessigsäure- und Glutaramsäurederivate metabolisiert. Die Serumhalbwertszeit der beiden Hauptmetaboliten liegt zwischen 6 und 11 Stunden. Die Plasmabindungskapazität von Indometacin ist 90–93 %, die von Proglumid 50–60 % und die der anderen Metaboliten unter 90 %. Die Ausscheidung erfolgt zu ca. 30 % mit dem Urin und zu 60 % mit den Fäzes.

Bioverfügbarkeit

Eine absolute Bioverfügbarkeit nach oraler Verabreichung von Proglumetacindimaleat konnte nicht untersucht werden, da die zur Kontrolle erforderliche i.v.-Applikation des Wirkstoffes am Menschen nicht möglich ist. Im Tierversuch (Hund) konnte dagegen eine praktisch totale Bioverfügbarkeit nachgewiesen werden.

Beim Menschen beträgt die Bioverfügbarkeit auf der Basis der messbaren Indome-

tacinblutspiegel nach wiederholter oraler Anwendung von 150 mg Proglumetacin 79 % der Bioverfügbarkeit von Indometacin aus 50 mg reinem Indometacin bei einer t_{\max} von $3,71 \pm 1,36$ Stunden und einer C_{\max} von 455 ± 36 ng/ml.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die LD_{50} liegt je nach Tierart 5- bis 20mal höher als die des Indometacins. Die akute gastrolösliche ED_{50} ist mehr als 28mal größer als die des Indometacins. Ähnlich verhält sich die chronisch gastrolösliche Dosis. Die Magensäuresekretion wird nicht erhöht. Neben den für Prostaglandinbiosynthesehemmern typischen Auswirkungen auf den Gastrointestinaltrakt und allgemein-toxische Erscheinungen traten im Rahmen der chronisch-toxikologischen Untersuchungen keine Beeinträchtigungen von Organen oder Funktionen auf.

Die Prüfung der Reproduktionstoxizität ergab, dass ab einer Tagesdosis von 10 mg/kg Körpergewicht (KG) bei den Muttertieren toxische Erscheinungen auftraten. Die Reproduktionsfähigkeit war bei Tagesdosen von 40 mg/kg KG reduziert.

In der peri- und postnatalen Phase kam es bei Dosen von 20 und 40 mg/kg KG/Tag zu Geburtsverzögerungen und Laktationsstörungen, verursacht durch die Hemmung der Prostaglandin-Biosynthese.

Teratogene Wirkungen wurden im Tierexperiment nicht beobachtet.

Untersuchungen auf mutagene und kanzerogene Eigenschaften ließen ein derartiges Risiko nicht erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carmellose-Natrium, Poly(methacrylsäure-co-methylmethacrylat) (x:y), Poly[ethylacrylat-co-methylmethacrylat-co-(2-trimethylammonioethyl)methacrylat-chlorid] (1:2:0,2), Macrogol 6000, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Dimeticon, Talkum, Triethylcitrat, Farbstoff E 171.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre. Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C aufbewahren.

6.5 Inhalt des Behältnisses

N1: 20 Filmtabletten

N2: 50 Filmtabletten

N3: 100 Filmtabletten

Klinikpackung mit 500 Filmtabletten

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg
Tel.: (06172) 888-01
Fax: (06172) 888-27 40
E-Mail: medinfo@medapharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

3238.01.01

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

22.06.1988/13.08.2004

10. STAND DER INFORMATION

April 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt