

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SURGAM® 300 mg supozituar

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tiaprofenik asit 300 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Supozituar

Mat beyaz supozituar

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Osteoartrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilit belirti ve bulgularının tedavisi ile akut kasiskelet sistemi ağrıları ve postoperatif ağrı tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

SURGAM kullanmaya karar verilmeden önce, SURGAM'ın potansiyel faydaları ve riskleri ve diğer tedavi seçenekleri dikkatlice değerlendirilmelidir. Hastaların bireysel tedavi amaçlarına uygun olarak en düşük etkili dozun en kısa süre boyunca kullanılması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Hekimin önerisine daima tam bir şekilde uyulmalıdır.

SURGAM Supozituar yalnız yetişkinlere uygulanmalıdır.

Supozituar şekli özellikle ameliyatlı hastalar, aynı zamanda birkaç ilacı birlikte kullananlar ve ağrıları nedeniyle uygulamanın geceleri yapılması gereken hastalar için elverişlidir.

Bunun için ya sabah ve akşam birer supozituar uygulanır ya da sabah oral yoldan uygulanan tedavi gece yatarken uygulanan bir supozituar ile tamamlanır.

Bir tedavi kürü genellikle 3-5 günden ibarettir.

Uygulama şekli:

SURGAM rektal yoldan uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda tiaprofenik asit dikkatli kullanılmalıdır (böbrek fonksiyonunun özellikle dikkatle izlenmesi gerekir).

Ağır böbrek veya karaciğer yetersizliği olanlarda kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

SURGAM'ın çocuklarda kullanımına dair yeterli veri bulunmamaktadır.

Semptomların kontrol altına alınabilmesi için gerekli en düşük etkili dozun, en kısa sürede uygulanması ile istenmeyen etkiler minimuma indirilebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Geriatrik popülasyon:

Non-steroid antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ), advers reaksiyonların ciddi sonuçları açısından yüksek risk altında olan yaşlı hastalarda daha dikkatli kullanılmalıdır.

Böbrek, kalp veya karaciğer yetmezliği durumunda, doz mümkün olduğunca düşük tutulmalıdır. Bu gibi durumlarda, doz günde iki kez 200 mg'a düşürülebilir.

Bir NSAİİ'nin gerekli olduğu düşünülürse, yaşlı hastalar mümkün olan en kısa süre için en düşük etkili dozu almalıdır ve NSAİİ tedavisinin başlamasının ardından gastrointestinal kanama için düzenli olarak izlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Tiaprofenik asit aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Tiaprofenik asit veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık geçmişi (bkz. Bölüm 6.1)
 - Aktif veya rekürren peptik ülser/hemoraji (farklı iki veya daha fazla kanıtlanmış ülserasyona da kanama epizodu)
 - Önceki NSAİİ tedavisiyle ilişkili gastrointestinal kanama ya da perforasyon öyküsü
 - Aktif mesane veya prostat hastalığı veya semptomları
 - Rekürren idrar yolu hastalığı ya da geçmişi
 - Daha önce ibuprofen, aspirin veya diğer NSAİİ'lere karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları (örn. astım, rinit, anjiyoödem veya ürtiker) gösteren hastalar
- Bu hastalarda ciddi, nadiren ölümcül anafilaktik benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).
- Gebeliğin son trimesteri boyunca (bkz. Bölüm 4.6)
 - Şiddetli kalp, böbrek veya karaciğer yetmezliği
 - Koroner arteriyel by-pass grefti (CABG) cerrahisini takiben peri-operatif ağrının tedavisinde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Kardiyovasküler (KV) risk**

- NSAİİ'ler ölümcül olabilecek KV trombotik olaylar, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artışa neden olabilir. Bu risk kullanım süresine bağlı olarak artabilir. KV hastalığı olan veya KV hastalık risk faktörlerini taşıyan hastalarda risk daha yüksek olabilir.
- SURGAM koroner arter by-pass cerrahisini takiben peri-operatif ağrı tedavisinde kontrendikedir.

Gastrointestinal (Gİ) risk

- NSAİİ'ler kanama, ülserasyon, mide veya bağırsak perforasyonu gibi ölümcül olabilecek ciddi Gİ advers etkilere yol açarlar. Bu advers olaylar herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek veya vermeksizin ortaya çıkabilirler. Yaşlı hastalar ciddi Gİ etkiler bakımından daha yüksek risk taşımaktadırlar.

Semptomları kontrol etmek için gerekli olan en kısa süre için en düşük etkili doz kullanılarak

istenmeyen etkiler en aza indirilebilir (bkz. Bölüm 4.2). NSAİİ'lerle uzun süre tedavi edilen hastalar, advers olayları izlemek için düzenli tıbbi gözetim altında tutulmalıdır.

SURGAM'ın siklooksijenaz-2 seçici inhibitörleri de dahil olmak üzere NSAİİ'lerle eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Tiaprofenik asit aşağıdaki hastalarda dikkatle kullanılmalıdır:

- Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar (özellikle böbrek fonksiyonlarının dikkatle izlenmesi gerekenler)
- Arteriyel hipertansiyon ve/veya kalp yetmezliği olan hastalar
- Yaşlı bireyler, özellikle ölümcül olabilen gastrointestinal kanama ve perforasyon gibi NSAİİ'lere advers reaksiyon görülme sıklığı yüksek olan hastalar (bkz. Bölüm 4.2)
- Karaciğer yetmezliği geçmişi olan hastalar

UYARILAR

KARDİOVASKÜLER ETKİLER

Kardiyovasküler trombotik olaylar

Birçok COX-2 selektif ve non-selektif NSAİİ'ler ile 3 yıla kadar yapılan klinik araştırmalarda kardiyovasküler (KV) trombotik olaylar, miyokard infarktüsü ve inme gibi ölümcül olayların riskinde artış görülmüştür. Selektif COX-2 inhibitörü olsun veya olmasın, bütün NSAİİ'ler için benzer bir risk olabilir. Bilinen KV hastalığı olan veya KV hastalık riski taşıyan hastalar daha büyük risk altında olabilir. NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda, istenmeyen bir KV olay açısından potansiyel riski minimize etmek için en düşük etkin doz mümkün olan en kısa süre içerisinde kullanılmalıdır. Daha öncesinde KV bir semptom bulunmasa bile, hekimler ve hastalar bu tarz olayların gelişmesi açısından uyanık olmalıdırlar. Hastalar ciddi KV olayların belirti ve/veya semptomları ve bunların oluşması durumunda yapılması gerekenler konusunda bilgilendirilmelidir.

Aspirinin birlikte kullanılması durumunda, NSAİİ ile ilişkili ciddi KV trombotik olay riskinin azalacağına dair tutarlı herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Aspirin ve bir NSAİİ'nin eş zamanlı kullanımı ciddi gastrointestinal olay riskini kesinlikle arttırmaktadır (Bkz. Gastrointestinal etkiler).

Koroner arteriyel by-pass grefti (CABG) cerrahisini takiben ilk 10-14 gün içindeki ağrının tedavisi için selektif bir COX-2 inhibitörü olan NSAİİ ile yapılan, geniş ölçekli, kontrollü iki klinik çalışmada, miyokard infarktüsü ve inme sıklığının arttığı görülmüştür(bkz. Bölüm 4.3).

Koroner arteriyel by-pass grefti (CABG) cerrahisinde perioperatif ağrı için aspirin harici NSAİİ'lerle (örneğin parekoksib ve valdekoksib) tedavi edilen hastalarda arteriyel trombotik olaylarda risk artışı bildirilmiştir. Bu etki tiaprofenik asit ile gözlenmemiştir.

Klinik çalışma verileri ve epidemiyolojik veriler bazı NSAİİ'lerin kullanımının (özellikle yüksek dozlarda ve uzun süreli tedavide), arteriyel trombotik olayların (örneğin miyokard infarktüsü veya inme) riskinde küçük bir artış ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. Tiaprofenik asiti böyle bir riskten hariç tutmak için veriler yetersizdir.

NSAİİ'ler trombosit fonksiyonuna etki edebileceğinden, intrakraniyal hemoraj ve kanama diyatezi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Hipertansiyon

SURGAM dahil NSAİİ'ler hipertansiyonun yeni başlamasına veya önceden var olan hipertansiyonun kötüleşmesine neden olabilir, ki her iki durum da KV olay sıklığının artışına katkı yapabilir. Tiyazid veya kıvrım diüretikleri kullanan hastaların NSAİİ alırken bu tedavilere verdiği yanıt bozulabilir. SURGAM dahil NSAİİ'ler hipertansiyon hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. NSAİİ tedavisinin başlangıcında ve de tüm tedavi boyunca kan basıncı yakından takip edilmelidir.

Konjestif kalp yetmezliği ve ödem

NSAİİ tedavisiyle ilişkili olarak sıvı tutulması ve ödem gözlenmiştir. SURGAM sıvı tutulması ve kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Tedavinin başlangıcında, hipertansiyon, kardiyak yetmezliği, karaciğer sirozu veya nefrotik sendrom öyküsü olan ve diüretik kullanan hastalarda idrar hacmi ve böbrek fonksiyonu dikkatle izlenmelidir.

Kontrolsüz hipertansiyonu, konjestif kalp yetmezliği, yerleşik iskemik kalp hastalığı, periferik arteriyel hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalığı olan hastalar, dikkatli bir şekilde değerlendirildikten sonra tiaprofenik asit ile tedavi edilmelidir. Kardiyovasküler hastalık için risk faktörleri olan hastaların (örneğin hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara kullanımı) daha uzun süreli tedavisine başlamadan önce de benzer bir dikkat gösterilmelidir.

Gastrointestinal Etkiler – Ülserasyon riski, kanama ve perforasyon

SURGAM dahil tüm NSAİİ'ler ince ve kalın bağırsak ile midede inflamasyon, kanama, ülserasyon ve perforasyon dahil olmak üzere ciddi, ölümcül olabilecek, gastrointestinal advers olaylara neden olabilir. Bu ciddi advers olaylar, NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda, bir uyarı semptomuyla birlikte olsun veya olmasın; herhangi bir zamanda meydana gelebilir. Üst gastrointestinal sistemde ciddi bir advers olay oluşan beş hastadan sadece birinde semptom görülür. NSAİİ'lerin neden olduğu üst gastrointestinal ülserler, ağır kanama veya perforasyon, 3-6 ay süreyle tedavi edilmiş hastaların yaklaşık %1'inde; bir yıl süreyle tedavi edilmiş hastaların yaklaşık %2-4'ünde meydana gelir. Bu eğilim kullanım süresi uzadıkça devam eder ve tedavinin gidişatı sırasında herhangi bir anda ciddi bir gastrointestinal olayın oluşması ihtimalini artırır. Ancak kısa süreli tedavi de risksiz değildir.

Geçmiş öyküsünde ülser hastalığı veya gastrointestinal kanama mevcut olan kişilere NSAİİ reçete edilirken son derece dikkatli olmak gerekir. Geçmiş öyküsünde peptik ülser hastalığı ve/veya gastrointestinal kanama bulunan hastalarda, NSAİİ kullanırken gastrointestinal kanama gelişmesi riski, bu risklerin hiçbirisi bulunmayan hastalara kıyasla 10 kat daha yüksektir. NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda gastrointestinal kanama riskini arttıran diğer faktörler eş zamanlı oral kortikosteroid, antikoagülan (örneğin varfarin), selektif serotonin geri alım inhibitörleri, anti-platelet ajanlar (örneğin aspirin), veya nikorandil kullanımı (bkz. Bölüm 4.5), NSAİİ tedavisi süresinin uzun olması, sigara kullanımı, alkol kullanımı, ileri yaş ve genel sağlık durumunun bozuk olmasıdır. Spontan rapor edilen ölümcül gastrointestinal olayların çoğu, yaşlı veya zayıf düşmüş hastalarda meydana gelmektedir ve bu nedenle bu hasta popülasyonunun tedavisinde özel dikkat gösterilmesi gerekir.

NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda potansiyel advers gastrointestinal olay riskini minimize etmek için, en düşük etkili doz, mümkün olan en kısa süre boyunca kullanılmalıdır.

Gastrointestinal toksisite hikayesi olan hastalarda, özellikle yaşlılarda, özellikle tedavinin ilk evrelerindeki herhangi bir anormal abdominal semptom (bilhassa gastrointestinal kanama) raporlanmalıdır. NSAİİ tedavisi sırasında hastalar ve hekimler gastrointestinal ülserasyon ve kanama semptomları ve bulguları açısından tetikte olmalıdır. Eğer ciddi bir gastrointestinal

advers olay şüphesi varsa, derhal ilave değerlendirme yapılmalı ve tedavi başlatılmalıdır. Bu ciddi bir GI advers olay dışlanana kadar NSAİİ kesilmesini içerir.

Yüksek risk bulunan hastalarda, NSAİİ dışındaki alternatif tedaviler değerlendirilmelidir.

Hasta SURGAM alırken gastrointestinal kanama ya da ülserasyon meydana gelirse, tedavi kesilmelidir.

NSAİİ, geçmiş öyküsünde gastrointestinal hastalık (ülseratif kolit, Crohn hastalığı) bulunan hastalara, durumları şiddetlenebileceğinden, dikkatle verilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Renal etkiler

NSAİİ'lerin uzun süreli kullanımı renal papiller nekrozis ve renal hasara sebebiyet verebilir. Renal prostaglandinlerin renal perfüzyonun sağlanmasında dengeleyici rol oynadığı hastalarda renal toksisite de görülmüştür. Bu hastalarda, NSAİİ kullanımı doza bağlı olarak prostaglandin formasyonunda azalmaya ve ikincil olarak da renal akışta azalmaya – ki bu belirgin bir renal dekompanseasyona sebep olabilir - neden olabilir. Yetersiz böbrek fonksiyonu, kardiyak bozukluk, karaciğer yetmezliği, diüretik ve ADE inhibitörü kullanımı olan hastalar ve yaşlı hastalar bu reaksiyon açısından yüksek risk altındadır. NSAİİ tedavisinin kesilmesi ardından genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmektedir.

Tenofovir disoprosik fumarat ile tedavi edilen ve renal disfonksiyona yönelik risk faktörleri bulunan hastalarda, yüksek dozlarda NSAİİ'lerin veya birden fazla NSAİİ'nin başlatılmasından sonra akut renal yetmezlik vakaları bildirilmiştir. Eğer tenofovir disoprosik fumarat bir NSAİİ ile beraber uygulanırsa, renal fonksiyon uygun şekilde takip edilmelidir.

Tiaprofenik asit ve diğer NSAİİ'lerde üriner semptomlar ve sistit bildirilmiştir. Tiaprofenik asidin, sistit bildirimi için diğer NSAİİ'lerden daha büyük bir eğilime sahip olduğu gözükmemektedir. Tiaprofenik asit, üriner semptomlarının başlamasından sonra tedaviye devam edilirse şiddetli hale gelebilecek sistite neden olabilir. Tanı konulmaması, bazı hastalarda kapsamlı araştırmalara ve hatta cerrahi müdahaleye yol açmıştır. Sıklık, aciliyet, disüri, noktüri veya hematüri gibi üriner semptomlar ortaya çıkarsa, tiaprofenik asit derhal durdurulmalı ve idrar tahlili ve idrar kültürü yapılmalıdır ve tamamen iyileşme kuraldır. Tiaprofenik asit ile tedaviye başlamadan önce, hekim hastanın tıbbi geçmişinden bu semptomlara aşına olsa bile, hastadan doktoruna herhangi bir idrar semptomu hakkında bilgi vermesi istenmelidir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar, sistit olabilecek üriner semptomların başlangıcı konusunda uyarılmalıdır ve bu durumda ilacı almayı bırakmaları ve tıbbi destek almaları tavsiye edilmelidir.

İlerlemiş böbrek hastalığı

İleri böbrek hastalığı olan hastalarda SURGAM kullanımına ilişkin kontrollü klinik çalışma verisi mevcut değildir. Bu sebeple, ileri böbrek hastalığı olan hastalarda SURGAM ile tedavi önerilmez. SURGAM tedavisine başlanması gerekirse, hastanın renal fonksiyonlar açısından yakından takip edilmesi önerilebilir.

Anafilaktoid reaksiyonlar

Diğer NSAİİ'lerle olduğu gibi, daha önce bilinen SURGAM kullanımı olmayan hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar meydana gelebilir. SURGAM, aspirin triadı bulunan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi tipik olarak astımlı hastalarda, aspirin veya diğer

NSAİİ'leri aldıktan sonra meydana gelir. Nazal polipi olsun veya olmasın; astımlı hastada rinit belirtileri veya ağır, ölümcül bronkospazm oluşabilir (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.4). Anafilaktoid reaksiyon meydana gelen vakalarda acil tıbbi yardım aranması gerekir.

Cilt reaksiyonları

SURGAM dahil olmak üzere NSAİİ'ler eksfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi, bazıları ölümle sonuçlanabilen ciddi deri ile ilişkili ciddi advers olaylara neden olabilir. Bu ciddi olaylar herhangi bir ön uyarı olmaksızın meydana gelebilir. Hastaların ciddi cilt semptom ve bulguları hususunda bilgilendirilmesi gerekir. Ciltte döküntü, mukozal lezyonlar veya başka bir aşırı duyarlılık belirtisi görülür görülmez SURGAM kullanımına son verilmelidir.

Gebelik

Gebeliğin son döneminde, diğer NSAİİ'ler ile olduğu gibi ductus arteriosusun erken kapanmasına neden olabileceği için SURGAM kullanımından kaçınılmalıdır.

SURGAM kullanımı kadın fertilesini bozabilir ve gebe kalmaya çalışan kadınlarda önerilmemektedir. Gebe kalma güçlüğü çeken veya kısırlık tedavisi geçiren kadınlarda, SURGAM'ın kesilmesi düşünülmelidir.

SLE ve karışık bağ dokusu hastalığı

Sistemik lupus eritematozus (SLE) ve karışık bağ dokusu hastalığı olan hastalarda, aseptik menenjit riski artabilir (bkz. Bölüm 4.8).

ÖNLEMLER

Genel

SURGAM'ın kortikosteroidlerin yerine geçmesi veya kortikosteroid yetersizliğini tedavi etmesi beklenemez. Kortikosteroidlerin birdenbire kesilmesi, hastalığın alevlenmesine yol açabilir. Uzatılmış kortikosteroid tedavisi altındaki hastalarda; eğer kortikosteroidlerin kesilmesi kararı alındıysa, tedavinin yavaşça azaltılarak sonlandırılması gerekir.

SURGAM'ın inflamasyon (ateş) azaltıcı farmakolojik aktivitesi, enfeksiyöz olmayan, ağrılı durumların komplikasyonlarının tespit edilmesinde tanısal belirtilerden yararlanılmasını zorlaştırabilir.

Hepatik etkiler

SURGAM dahil, NSAİİ alan hastaların yaklaşık %15'inde, bir veya daha fazla karaciğer testinde sınırdan yükselmeler meydana gelebilir. Bu laboratuvar anormallikleri tedavi devam ederken ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya geçici olabilir. NSAİİ'lerle yapılan klinik araştırmalarda, hastaların yaklaşık %1'inde ALT ve AST düzeylerinde önemli artışlar (normalin üst sınırının yaklaşık üç katı veya üstünde) görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca sarılık, ölümcül fulminant hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği gibi nadir ve bazıları ölümle sonuçlanan ağır karaciğer reaksiyonu olguları bildirilmiştir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğunu gösteren semptom ve/veya bulguları olan ya da karaciğer testlerinde anormallik bulunan bir hasta, SURGAM ile tedavi edilirken daha şiddetli karaciğer reaksiyonu gelişmesine ilişkin kanıt açısından incelenmelidir. Eğer karaciğer hastalığı gelişimi ile uyumlu klinik semptom ve bulgular gelişirse ya da sistemik belirtiler (örn. eozinofili, döküntü, vb.) ortaya çıkarsa SURGAM'ın kesilmesi gerekir.

Hematolojik etkiler

SURGAM da dahil NSAİİ alan hastalarda bazen anemi görülür. Bunun nedeni sıvı tutulması, gizli veya ağır gastrointestinal kan kaybı ya da kan yapımı (eritropoezis) üstünde tam olarak açıklanamayan etkisi olabilir. SURGAM da dahil, NSAİİ'lerle uzun süreli tedavi gören hastalarda eğer anemi semptom veya bulguları görülürse, hemoglobin veya hematokrit kontrolü yapılmalıdır.

NSAİİ'ler trombosit agregasyonunu inhibe eder ve bazı hastalarda kanama zamanında uzama gösterilmiştir. Aspirinin tersine, trombosit fonksiyonu üstündeki etkileri niceliksel olarak daha az, daha kısa süreli ve geri dönüşlüdür. SURGAM alan hastalar, kanama bozukluğu olan ya da antikoagülan kullanan hastalar gibi trombosit fonksiyonlarındaki değişikliklerden olumsuz etkilenebileceklerinden dikkatle izlenmelidir.

Önceden mevcut olan astım

Astımı olan hastalarda aspirine duyarlı astım bulunabilir. Aspirine duyarlı astım bulunan hastalarda aspirin kullanılmasıyla ölümcül olan ağır bronkospazm oluşması ilişkilendirilmiştir. Geçmişte ya da mevcut bronşiyal astımı olan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır, NSAİİ'lerin bu tür hastalarda bronkospazmı tetiklediği bildirilmiştir.

Aspirine duyarlı hastalarda, aspirin ile diğer NSAİİ'ler arasında bronkospazm da dahil olmak üzere çapraz reaksiyon bildirildiğinden, SURGAM, bu tip aspirin duyarlılığı bulunan hastalarda uygulanmamalı ve önceden astımı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Psödo-alerjik reaksiyonlar döküntü, ürtiker ve anjiyoödem veya daha potansiyel olarak şiddetli belirtileri (örn. laringeal ödem, bronkokonstriksiyon ve şok) içerebilir. Rekürren rinosinüzit, nazal polipozisi veya kronik ürtikeri olan hastalarda psödo alerjik reaksiyon riski daha yüksektir. Astımlı hastalar özellikle tehlikeli reaksiyonların riski altındadır.

Hastalar için bilgi

Hastalar tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında aşağıda konularda bilgilendirilmelidir.

1. Diğer NSAİİ'ler gibi, tiaprofenik asit, hastanede yatmaya hatta ölüme neden olabilecek miyokard infarktüsü veya inme gibi ciddi KV yan etkilere neden olabilir. Ciddi KV yan etkiler herhangi bir uyarı semptomu olmadan oluşabilmesine rağmen, hastalar göğüs ağrısı, nefes darlığı, zayıflık, konuşmada bozulma gibi semptom ve bulgular açısından dikkatli olmalı ve hastalığın göstergesi herhangi bir semptom veya bulgu gözlemlendiğinde hekimine danışmalıdır. Bu izlemin önemi açısından hastalar bilgilendirilmelidir. (bkz. Bölüm 4.4).
2. Diğer NSAİİ'ler gibi, tiaprofenik asit, Gİ rahatsızlığa ve nadiren de hastanede yatmaya hatta ölüme neden olabilecek ülser ve kanama gibi ciddi Gİ yan etkilere neden olabilir. Ciddi Gİ sistem ülserasyonu ve kanaması herhangi bir uyarı semptomu olmadan oluşabilmesine rağmen, hastalar ülserasyon ve kanamanın semptom ve bulguları açısından dikkatli olmalı ve epigastrik ağrı, dispepsi, melena ve hematemez gibi hastalığın göstergesi herhangi bir semptom veya bulgu gözlemlendiğinde hekimine danışmalıdır. Bu izlemin önemi açısından hastalar bilgilendirilmelidir. (bkz. Bölüm 4.4).
3. Diğer NSAİİ'ler gibi, tiaprofenik asit, hastanede yatmaya hatta ölüme neden olabilecek eksfoliyatif dermatit, SJS ve TEN gibi ciddi dermatolojik yan etkilereden neden olabilir. Ciddi deri reaksiyonları herhangi bir uyarı olmadan oluşabilmesine

rağmen, hastalar deri döküntüsü ve kabarcık, ateş semptom ve bulguları veya kaşıntı gibi hipersensitivitenin diğer bulguları açısından dikkatli olmalı ve hastalığın göstergesi herhangi bir semptom veya bulgu gözlemlendiğinde hekimine danışmalıdır. Hastalarda herhangi bir döküntü gelişirse hemen ilacı kesmeleri ve mümkün olduğunca çabuk hekimine danışması tavsiye edilmelidir.

4. Açıklanamayan bir kilo artışı veya ödeme ait semptom ve bulguyu hastalar hızlıca hekimlerine bildirmelidir.
5. Hastalar hepatotoksisitenin semptom ve bulguları açısından bilgilendirilmelidir (bulantı, yorgunluk, letarji, sarılık, sağ üst kadranda hassasiyet ve soğuk algınlığı benzeri semptomlar). Bunlar oluştuğu takdirde, hastalar tedaviyi sonlandırmalı ve hızlı medikal tedavi almalıdır.
6. Hastalar anafilaktik reaksiyonun bulguları açısından bilgilendirilmelidir (nefes almada güçlük, yüz ve boğazın şişmesi). Bunlar oluştuğunda, hastaların hızlıca acil servise gitmeleri konusunda uyarılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).
7. Gebeliğin son döneminde, diğer NSAİİ'ler gibi, tiaprofenik asit alınmamalıdır çünkü duktus arteriosusun erken kapanmasına neden olabilir.

Laboratuvar testleri

Ciddi gastrointestinal kanal ülserasyonları ve kanama, uyarı semptomları olmadan meydana gelebileceğinden; hekimlerin gastrointestinal kanama semptom ve bulgularını takip etmesi gerekir. NSAİİ'lerle uzun süreli tedavi altındaki hastaların tam kan sayımları ve biyokimya profilleri periyodik olarak kontrol edilmelidir. Eğer karaciğer veya böbrek hastalığıyla uyumlu klinik bulgu ve semptomlar gelişirse, sistemik göstergeler ortaya çıkarsa (örn. eozinofili, ciltte döküntü, vb.) veya anormal karaciğer testleri devam ederse veya kötüleşirse; SURGAM'ın kesilmesi gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Heparin, hipoglisemik ajanlar ve diüretikler:

SURGAM proteine yüksek oranda bağlandığından, heparin gibi proteine yüksek oranda bağlanan diğer ilaçlarla eş zamanlı uygulanması önerilmemektedir. Hipoglisemik ajanlar, fenitoin ve diüretikler ile doz ayarlaması gerekebilir. Oral hipoglisemik ajanlar ile sülfonilüre ilaçlarının metabolizmasının inhibisyonu, uzamış yarılanma ömrü ve hipoglisemi riskinin arttığı bildirilmiştir.

Antikoagülanlar ve antiplatelet ajanlar:

Artan kanama riski nedeniyle NSAİİ'lerin antikoagülanlarla birlikte alınması güvenli değildir.

- Heparin
- K vitamini antagonistleri (örneğin varfarin)
- Trombosit agregasyon inhibitörleri (örneğin tiklopidin, klopidoğrel)
- Trombin inhibitörleri (örneğin dabigatran)
- Direkt faktör Xa inhibitörleri (apiksaban, rivaroksaban, edoksaban gibi)

Birlikte uygulama zorunluysa, hasta yakından izlenmelidir.

Siklooksijenaz-2 seçici inhibitörleri dahil olmak üzere diğer analjezikler:

SURGAM'ın diğer NSAİİ'lerle (siklooksijenaz-2 seçici inhibitörleri dahil) ve yüksek doz salisilatlarla birlikte kullanılmasından, özellikle üst gastrointestinal hastalıklar açısından yüksek risk oluşturması nedeniyle kaçınılmalıdır.

Lityum: Lityumun böbrek yoluyla atılımında azalma. NSAİİ'ler plazma lityum seviyelerinde yükselmeye ve renal lityum klirensinde azalmaya neden olur. Minimum lityum konsantrasyonu ortalaması %15 oranında artmış ve böbrek lityum klirensi yaklaşık %20 oranında azalmıştır. Bu etkiler renal prostaglandin sentezinin NSAİİ'ler tarafından inhibisyona dayandırılmaktadır. Bu nedenle, NSAİİ'ler ile lityumun eş zamanlı kullanımında hastalar lityum toksisitesi belirtileri açısından yakından takip edilmelidir.

Metotreksat: NSAİİ'lerin tavşan böbrek dilimlerinde metotreksat birikimini rekabetçi bir şekilde engellediği bildirilmiştir. Bu durum, metotreksat toksisitesini artırabileceklerini gösterebilir. NSAİİ'ler metotreksat ile eş zamanlı uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

SURGAM'ın metotreksat ile eş zamanlı kullanılması, metotreksat eliminasyonunun azalmasına neden olur. Yüksek doz metotreksat ile eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Düşük doz metotreksat ile dikkatli kullanılmalıdır.

Mifepriston: Aspirin ve diğer NSAİİ'ler, mifepristonun etkisini azaltabileceği için mifepriston kullanımından en az 8-12 gün sonrasına kadar kullanılmamalıdır.

Birlikte uygulanmasında dikkat edilmesi gerekenler:

Kortikosteroidler: Gastrointestinal ülserasyon veya kanama riskinin artması nedeniyle SURGAM kortikosteroidlerle birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Nikorandil: Eş zamanlı olarak nikorandil ve NSAİİ kullanan hastalarda, gastrointestinal ülserasyon, perforasyon ve hemoraji gibi ciddi komplikasyonların riskinde artış söz konusudur (bkz. Bölüm 4.4).

Diüretikler: Surgam diüretiklerle birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır. Hem diüretik hem antihipertansif etkide azalma ve böbrek bozukluğu ve/veya hiperkalemi riskinde artış. Diüretikler NSAİİ'lerin nefrotoksosite riskini artırabilir.

Takrolimus: NSAİİ'ler takrolimus ile beraber kullanıldığında nefrotoksosite riskini artırabilir.

Zidovudin: NSAİİ'ler zidovudin ile beraber kullanıldığında hematolojik toksite riskini artırabilir. Eş zamanlı zidovudin ve ibuprofen tedavisi almakta olan HIV (+) hemofili hastalarında, hemartroz ve hematoma riskinde artışa ilişkin kanıt mevcuttur.

Antihipertansifler (ADE inhibitörleri ve Anjiyotensin II Reseptör Antagonistleri):Böbrek fonksiyonu tehlike altında olan hastalarda (örn. dehidrate hastalar veya yaşlı hastalar) olası akut böbrek yetmezliği dahil olmak üzere böbrek fonksiyonunun daha fazla kötüleşmesi.

Raporlar, NSAİİ'lerin ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltabileceğini göstermektedir. ADE inhibitörleri ile eş zamanlı NSAİİ alan hastalarda bu etkileşime dikkat edilmelidir.

Tenofovir: Tenofovir disoproksil fumarat ve NSAİİ'lerin eş zamanlı kullanılması böbrek yetmezliği riskinde artışa neden olabilir.

Kardiyak glikozidler ve sülfonamidler: SURGAM kardiyak glikozidler ve sülfonamidler ile birlikte alınırken dikkatli olunmalıdır. Kardiyak glikozidlerle birlikte kullanıldığında NSAİİ'ler, kalp yetersizliğinde artmaya, glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalmaya ve plazma kardiyak glikozid seviyelerinde artmaya neden olabilirler.

Aspirin: SURGAM aspirin ile eş zamanlı uygulandığında, SURGAM'ın protein klirensi değişmemesine rağmen protein bağlanması azalır. Bu etkileşimin klinik önemi bilinmemektedir, bununla birlikte diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, advers etkilerin artma potansiyeli nedeniyle SURGAM ve aspirinin eş zamanlı uygulanması genellikle önerilmemektedir.

Furosemid: Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası gözlemler, SURGAM'ın bazı hastalarda furosemidin ve tiyazidin natriüretik etkisini azaltabildiğini göstermiştir. Bu yanıt, renal prostaglandin sentezinin inhibisyonuna bağlanmıştır. NSAİİ'lerle eş zamanlı tedavi sırasında, hasta böbrek yetmezliği belirtileri açısından (bkz. Bölüm 4.4) ve diüretik etkililiği sağlamak için yakından izlenmelidir.

Varfarin: Varfarin ve NSAİİ'lerin gastrointestinal kanama üzerindeki etkileri sinerjiktir, iki ilacı beraber kullananların gastrointestinal kanama riski, her bir ilacı ayrı ayrı kullananlarınkinden daha yüksektir.

Etkileşim olasılığı göz önüne alınması gerekenler:

- Trombolitikler: Hemoraji riskinde artış
- Antihipertansifler (diüretikler, beta blokerler, ADE inhibitörleri, anjiotensin II-reseptör blokerleri): Bu ilaçların aktivitesinin azalması. Bu durum, yeni başlayan veya gerçek konjestif kalp yetmezliği ve/veya hipertansiyonu olan hastalarda akılda tutulmalıdır.

Pentoksifilin: Kanama riskinde artış

Selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI): Gastrointestinal kanama riskinde artış.

Siklosporin: NSAİİ'ler siklosporin ile birlikte verildiğinde nefrotoksisite riski artabilir.

Kinolon grubu antibiyotikler: Hayvan verileri NSAİİ'lerin kinolona bağlı konvülsiyon riskini arttırabileceğini göstermiştir. NSAİİ'ler ile birlikte kinolon kullanan hastalarda konvülsiyon gelişme riskinde artış gözlenebilir.

Aminoglikozidler veya probenesid: SURGAM'ın aminoglikozidler veya probenesid ile eş zamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır. Aminoglikozidler NSAİİ'ler ile etkileşerek duyarlı kişilerde böbrek fonksiyonlarında azalmaya, aminoglikozid eliminasyonunda azalmaya ve plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir. Probenesid ile NSAİİ ve metabolitlerinin metabolizmasında ve eliminasyonunda düşüş gözlenmiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi:

1.ve 2. trimester: C

3. trimester: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

İnsanlarda NSAİİ uygulaması ile ilişkili konjenital anormallikler bildirilmiştir, bununla birlikte sıklıkları düşüktür ve fark edilebilir bir yol izlememektedirler.

Tiaprofenik asit plasental bariyeri geçer.

1. ve 2. trimester: Hayvan çalışmalarında herhangi bir teratojenik etki ortaya çıkmamasına rağmen, gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde tiaprofenik asit uygulanması önerilmez. 1. trimesterde düşüklere neden olduğu bildirilmiştir.

3. trimester: Ductus arteriosus'un erken kapanması, doğumda gecikme, kanama eğilimi geliştirme ve yenidoğanda renal risk olasılıkları nedeniyle, gebeliğin 3. trimesterinde tiaprofenik asit uygulanmamalıdır. Doğum başlangıcı gecikebilir ve bu sürede hem anne hem de çocukta kanama eğilimi artabilir (bkz. Bölüm 4.3).

Teratojenik Etkiler

Sıçan ve tavşanlarda yapılan üreme çalışmaları, gelişimsel anormalliklere dair kanıt göstermemiştir. Bununla birlikte, hayvan üreme çalışmaları her zaman insan tepkisini öngörememektedir. Gebe kadınlarda yapılan yeterli ve iyi kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları teratojenite kanıtını ortaya koymasa da, insangebeliği ve emzirme döneminde güvenli varsayılmaz ve diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi SURGAM, gebeliğin ilk iki trimesterinde veya doğum sırasında, hastaya yönelik potansiyel yararı fetüsün potansiyel riskinden daha ağır basmadığı sürece kullanılmamalıdır.

Teratojenik olmayan etkiler

NSAİİ'lerin fetal kardiyovasküler sistem (ductus arteriosus kapanması) üzerindeki bilinen etkileri nedeniyle, gebelik sırasında (özellikle geç gebelik) kullanımdan kaçınılmalıdır.

Doğum

NSAİİ'lerle yapılan sıçan çalışmalarında, prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen diğer ilaçlarda olduğu gibi, distosi insidansında artış, gecikmiş doğum ve yavruların hayatta kalması azalma gerçekleşmiştir. SURGAM'ın gebe kadınlarda doğum üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi

Anne sütündeki SURGAM seviyesi araştırılmıştır. Günlük toplam maruziyet çok az, uygulanan dozun yaklaşık %0,2'si kadardır ve bunun farmakolojik öneme sahip olması muhtemel değildir. Tiaprofenik asit anne sütüne geçtiğinden, emziren annelerde gerektiğinde ya tedavi kesilmeli ya da emzirmeye ara verilmelidir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Embriyo ve fetotoksik etkiler, çok duyarlı türlerde 10 mg/kg vücut ağırlığı dozlarında görülmüştür. 75 mg/kg vücut ağırlığı dozunun üstünde tavşanlarda blastositlerin implantasyonu bozulmuştur. Sıçanlarda gebeliğin 3. trimesterinde uygulanan 16 mg/kg dozu gebeliği ve doğumu uzatmıştır. Bu durum ölü doğum oranındaki artışa ve postnatal mortalite oranının artışına sebep olmuştur. Sıçanlarda, 25 mg/kg vücut ağırlığının üzerindeki dozlarda ebeveyn hayvanlardaki fertilite etkilenmemiştir.

NSAİİ'lerin kullanımı kadınlarda fertilite bozukluğuna neden olabilir ve gebelik planlayan kadınlarda önerilmemektedir. Gebe kalma güçlüğü olan ya da infertilite tetkikleri devam eden kadınlarda NSAİİ'lerin kesilmesi düşünülmelidir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Baş dönmesi, sersemlik, yorgunluk ve görmede bozukluk NSAİİ'lerin alınmasından sonra olası yan etkilerdir. Hasta bu yan etkileri görmesi durumunda, araç ve makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki yan etkiler sistem organ sınıfına göre sınıflandırılmış ve sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Sistit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Trombositopeni, kanamaya bağlı olarak anemi gelişebilir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Spesifik olmayan alerjik reaksiyonlar, bronkospazm, dispne

Bilinmiyor: NSAİİ'lerin kullanımını takiben aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir, özellikle aspirin ve diğer NSAİİ'lere alerjisi olan hastalarda olmak üzere anafilaktik şok, astım

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Sodyum ve sıvı tutulumu (bkz. Bölüm 4.4)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik

Bilinmiyor: Baş ağrısı

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor: Vertigo, kulak çınlaması ve uyuşukluk

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Üst abdominal ağrı

Yaygın: Bulantı, kusma, dispepsi, diyare

Bilinmiyor: Melena, hematemez, anoreksi, hazımsızlık, mide yanması, flatulans, konstipasyon, gastrit, kolit, Crohn hastalığı, ülseratif stomatit, pankreatit (bkz. Bölüm 4.4)

Özellikle yaşlılarda olmak üzere bazen peptik ülser, gastrointestinal hemoraji ve perforasyon bildirilmiştir, ve istisnai durumda ölümle ilişkilendirilmiş olabilir.

Hepato-bilier hastalıkları

Bilinmiyor: Hepatit, sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Döküntü, kaşıntı, ürtiker, purpura, alopesi, eritema ve dermatit bülloz (Stevens-Johnson sendromu veya toksik epidermal nekroliz), fotosensitivite reaksiyonu ve anjiyoödem

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Mesane ağrısı, dizüri, pollakiüri, hematüri

Üriner semptomların varlığında, devamlı ve uzun süreli tiaprofenik asit tedavisi sonrasında idrar yolu inflamasyonu gözlenmiştir.

NSAİİ'lerin çeşitli formlarda nefrotoksisiteye neden olduğu bildirilmiştir. Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, tiaprofenik asit ile de izole vakalarda tubulointerstisyel nefrit, nefrotik sendrom ve renal yetmezlik bildirilmiştir.

Araştırmalar

Bilinmiyor: Kanama zamanında uzama, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik

NSAİİ'ler ile bildirilen ancak özel olarak SURGAM ile ilişkili olmayan yan etkiler:

Eldeki verilere göre bu yan etkilere ait sıklıklar bilinmemektedir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Nötropeni, agranülositoz, aplastik anemi, hemolitik anemi

Psikiyatrik hastalıkları:

Depresyon, konfüzyon, halüsinasyonlar

Sinir sistemi hastalıkları:

Optik nörit

Ense sertliği, baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş veya dezoriyantasyonun eşlik ettiği aseptik menenjit (özellikle mevcut sistemik lupus eritematozus, mikst bağ dokusu hastalığı gibi otoimmün hastalıkları olanlarda) (bkz. Bölüm 4.4)

Göz hastalıkları:

Görmede bozukluk

Vasküler hastalıkları:

Ödem, hipertansiyon ve kalp yetmezliği NSAİİ'ler ile ilişkili olarak raporlanmıştır.

Klinik çalışma ve epidemiyolojik veriler, bazı NSAİİ'lerin kullanımının (özellikle yüksek dozlarda ve uzun süreli kullanımda) arteriyel trombotik vakaların (örneğin miyokardiyal enfarktüs veya inme) riskinde yükselmeye neden olabileceğini öne sürmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Parestezi

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yorgunluk, halsizlik

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda, destekleyici ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

a) Semptomlar:

Baş ağrısı, bulantı, kusma, epigastrik ağrı, gastrointestinal kanama, nadiren diyare, dezoryantasyon, eksitasyon, koma, sersemlik, baş dönmesi, kulak çınlaması, baygınlık, zaman zaman konvülsiyonlar. Belirgin zehirlenme durumunda akut böbrek yetmezliği ve karaciğer harabiyeti olasıdır.

b) Terapötik önlemler:

Doz aşımı durumunda, ana riskler gastrointestinal sistem üzerinedir ve erken gastrik lavaj endikedir.

Hastalara gerektiği şekilde semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

Potansiyel olarak toksik miktarın alınmasını takip eden bir saat içerisinde aktif kömür uygulanması düşünülmelidir. Alternatif olarak, erişkinlerde, potansiyel olarak hayati tehlikeye sebep olabilecek doz alınması durumunda gastrik lavaj düşünülmelidir.

İdrar atılımının iyi olduğundan emin olunmalıdır.

Böbrek ve karaciğer fonksiyonları yakından takip edilmelidir.

Potansiyel olarak toksik miktarın alınmasını takip eden 4 saat boyunca hastalar gözlem altında tutulmalıdır.

Sık ve uzamış konvülsiyonlar intravenöz diazepam ile tedavi edilmelidir.

Hastanın klinik durumuna bağlı olarak diğer önlemler uygulanabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiinflamatuvar ve antiromatik ürünler, non-steroidler, propiyonik asit türevleri

ATC kodu: M01AE11

Tiaprofenik asit, arilalkanoik asit ailesinden bir nonsteroidal antiinflamatuvar olup, benzoil-tienil'in propionik asit türevidir. Klasik NSAİİ olarak COX-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe eder. Antiinflamatuvar, analjezik, antipiretik, prostaglandin sentezini ve trombositlerin agregasyonunu inhibe edici özellikleri vardır. Tiaprofenik asit, eklem kıkırdağında proteoglikan sentezini inhibe etmez.

Yedi yıl süreli, çift kör kontrollü çalışma, tiaprofenik asidin, referans bir NSAİİ'den (indometazin) farklı olarak, diz osteoartriti olan hastalarda radyolojik bozulma hızında anlamlı bir artışa neden olmadığını göstermiştir.

Tiaprofenik asidin artiküler kıkırdak üzerindeki etkileri *in vitro* deneylerde ve farklı hayvan artrit modelleri kullanılarak yapılan *ex-vivo* çalışmalarda araştırılmıştır. İnsan kondrosit kültürleri üzerinde *ex-vivo* deneyler de yapılmıştır. Bu deneylerde tiaprofenik asit, terapötik doza eşdeğer konsantrasyonlarda, proteoglikanların biyosentezi baskılanmamıştır ve salgılanan proteoglikanların diferansiyonu değişmemiştir. Proteoglikan agregatlarının bozunması inhibe edilmiştir. Bu sonuçlar, deney koşulları altında tiaprofenik asidin eklem kıkırdağı üzerinde nötr veya muhtemel faydalı etkisini öne sürmektedir.

Bu bulguların klinik önemi uzun süreli çift kör kontrollü bir çalışmada araştırılmıştır, tiaprofenik asit diz osteoartriti olan hastalarda eklem boşluğunun radyolojik bozunma oranını önemli ölçüde arttırmamaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim: Tek rektal uygulama sonrası maksimum plazma seviyesine 3-4 saatte ulaşılır. Plazma konsantrasyonu, 200 mg standart tablet için ölçülenle aynıdır. Cmaks yaklaşık 20mcg/mL'dir. Biyoyararlanımı %60 düzeyindedir.

Tek doz çalışmaları oral uygulamayı takiben (maksimum 90. dakikada), 24. saatte sıfır plazma seviyesi, $t_{1/2} = 1,5$ ile 2 saat arası göstermiştir. Uzun süreli tedavi gören romatoid artrit hastalarında emilim yetersizliği yoktur.

Dağılım: Tiaprofenik asit ve metabolitleri tüm sıvılara dağılır.

Biyotransformasyon: İki esas metaboliti; 5-(hidroksi benzil)-a-metil 2-tiofenasetik asit ve 5-(4-hidroksi benzoil)-a-metil 2- tiofenasetik asittir. Proteine bağlanma oranı, esas olarak albümin olmak üzere, %97-98'dir. İdrar atılımının yaklaşık %10'unu oluşturan, düşük farmakolojik aktiviteye sahip iki ana metaboliti bulunur. Ana bileşik çoğunlukla asilglukuronid formunda atılır.

Eliminasyon: Eliminasyon yarılanma ömrü, dozdan bağımsız olarak, 1,5-2,5 saattir. Büyük bölümü böbrekler yolu ile itrah edilir. Dozun %60'ı idrarda, metabolitler (M1 ve M2), serbest veya konjugatları halinde, dozun %5'inden azı düzeyinde bulunur. Ana bileşik esas olarak glukuronid konjugatları halinde atılır. SURGAM hızla elimine edilir ve tekrarlayan bölünmüş 600 mg/günlük dozdan sonra birikim olmamıştır. Plazma klirensi 6 litre/saattir. %60'ı idrarda geri kalanı safrada elimine edilir.

Doğrusal/doğrusal olmayan durum:
İlk günden sonra kararlı koşuldadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriatrik popülasyon

Tekrarlayan dozlarında böbrek fonksiyonları normal olan yaşlılarda dokularda birikme olmaz. Yaşlılarda farklı farmakokinetiğe dair kanıt bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite: Hayvan türlerine ve uygulama yoluna bağlı olarak tiaprofenik asidin kilogram başına LD₅₀ değeri 190-780 mg'dır. İntoksikasyon semptomları artmış iritabilite, tremor, siyanoz, solunum gibi koordinasyon bozuklukları ve sedasyondur. Diseksiyon; asit, peritonit yanında hipertrofi ve gastrointestinal lezyonların sonucu olarak mezenterik lenf nodüllerinde konjesyonu göstermiştir.

Kronik toksisite: Oral kronik toksisite çalışmaları sıçanlarda, köpeklerde ve babunlarda yapılmıştır. Feçeste kan görülen, anemi olan bütün hayvan türlerinde doza bağlı gastrointestinal lezyonlar meydana gelmiştir, bunlar doza bağlı gastrointestinal lezyonlardır, ayrıca dalakta reaktif değişiklikler ve kemik iliği yetmezliği görülmüştür. Serum üre konsantrasyonları bazen yükselmiştir.

Mutajenite ve karsinojenite: Tiaprofenik asit mutajenik potansiyeli *in vitro* ve *in vivo* standart testler ile araştırılmıştır. Testlerde tiaprofenik asidin herhangi genotoksik potansiyeli görülmemiştir.

Sıçan ve farelerdeki uzun süreli çalışmalar, tiaprofenik asidin tümörojenik potansiyeli hakkında hiçbir kanıt göstermemiştir.

Üreme toksisitesi: Embriyo ve fetotoksik etkiler, çok duyarlı türlerde 10 mg/kg vücut ağırlığı

dozlarında görülmüştür. 75 mg/ kg vücut ağırlığı dozunun üstünde tavşanlarda blastositlerin implantasyonu bozulmuştur. Sıçanlarda gebeliğin 3. trimesterinde uygulanan 16 mg/kg dozu gebeliği ve doğumu uzatmıştır. Bu durum ölü doğum oranındaki artışa ve postnatal mortalite oranının yükselişine sebep olmuştur. Sıçanlarda, 25 mg/kg vücut ağırlığının üzerindeki dozlarda ebeveyn hayvanlardaki fertilitate etkilenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Polioksietilen lauril eter

Katı yağ (Witepsol H 15)

Katı yağ (Witepsol W 35)

Katı yağ (Witepsol E 85)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

SURGAM 300 mg Supozitivar, 6 Supozitivar termo laklı alüminyum folyo ambalajlarda kullanıma sunulmuştur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.

Şişli - İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

197/33

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:23.07.2001

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

12.04.2023