

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Surgam® 300 mg Tabletten

Wirkstoff: Tiaprofensäure

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 300 mg Tiaprofensäure.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weißer Tablette mit gewölbter zylindrischer Form. Die eine Seite besitzt als Prägung drei einzelne Balken, angeordnet als Dreieck. Die andere Seite weist eine Bruchkerbe auf. Auf der einen Seite der Bruchkerbe ist die Tablette mit der Prägung „SURGAM“ versehen, auf der anderen Seite mit „300“.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei

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

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### Dosierung

Soweit nicht anders verordnet, werden folgende Dosierungsrichtlinien empfohlen:

#### Erwachsene

Der empfohlene Tagesdosissbereich liegt für Erwachsene bei 600 mg Tiaprofensäure pro Tag, verteilt auf 2 Einzelgaben.

Die Einzeldosis beträgt 1 Surgam 300 mg Tablette (entsprechend 300 mg Tiaprofensäure). Über den Tag verteilt, sollte die Gesamtdosis 2 Surgam 300 mg Tabletten (entsprechend 600 mg Tiaprofensäure) nicht überschreiten.

#### Art und Dauer der Anwendung

Surgam 300 mg Tabletten werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit während oder nach den Mahlzeiten eingenommen.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Einnahme von Surgam 300 mg Tabletten 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).

derlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

#### Besondere Patientengruppen

##### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten kann es erforderlich sein, die Dosis zu reduzieren bzw. die Dosierungsintervalle zu verlängern. Wegen des möglichen Nebenwirkungsprofils (siehe Abschnitt 4.4) sollten ältere Menschen besonders sorgfältig überwacht werden.

##### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Niereninsuffizienz) kann es erforderlich sein, die Dosis zu reduzieren bzw. die Dosierungsintervalle zu verlängern.

##### Kinder und Jugendliche

Surgam 300 mg Tabletten sind zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen nicht geeignet, da keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen (siehe Abschnitt 4.3).

### 4.3 Gegenanzeigen

Surgam 300 mg Tabletten dürfen nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Patienten mit Asthma bronchiale (auch in der Anamnese), unabhängig davon, ob es durch Stoffe wie Acetylsalicylsäure bzw. nicht steroidale Antirheumatika ausgelöst wurde, und bei bekannten Reaktionen von Bronchospasmus, Rhinitis oder Urtikaria nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht steroidal entzündungshemmern in der Vergangenheit. Es besteht das Risiko einer Kreuzreaktion zwischen Acetylsalicylsäure und nicht steroidal entzündungshemmern, einschließlich der Gruppe, zu der Tiaprofensäure gehört. Diese pseudoallergischen Reaktionen können sich durch Symptome wie Ausschlag, Urtikaria, Angioödem oder möglicherweise noch schwerwiegendere Manifestationen (z. B. Schwellungen des Kehlkopfes, Bronchokonstriktion, Schock) äußern.
- ungeklärten Blutbildungs- und Blutgerinnungsstörungen,
- bestehenden oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretenen peptischen Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung) oder Darmgeschwüren,
- gastrointestinalen Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nicht steroidal entzündungshemmern/Antiphlogistika (NSAR),
- zerebrovaskulären oder anderen aktiven Blutungen,
- schwerer Herzinsuffizienz,
- schweren Nieren- und Leberfunktionsstörungen,
- Kindern und Jugendlichen,
- Schwangerschaft im letzten Drittel (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

#### Gastrointestinale Sicherheit

Die Anwendung von Surgam 300 mg Tabletten 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 (siehe Abschnitt 4.2). Daher ist bei älteren Patienten eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung erforderlich.

#### Gastrointestinale Blutungen, Ulzera und Perforationen

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera 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, 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. 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 Protonenpumpenhemmern) in Betracht gezogen werden (siehe unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollten jegliche ungewöhnlichen 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 Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Kortikosteroide, Antikoagulanzen wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn es bei Patienten unter Surgam 300 mg Tabletten zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

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

Abschnitt 4.8). Bei diesen Patienten ist eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung erforderlich.

#### Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

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

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

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

Bei diesen Patienten ist eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung erforderlich.

In Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR ist ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern beschrieben worden.

#### 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. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollten Surgam 300 mg Tabletten abgesetzt werden.

#### Störungen an den ableitenden Harnwegen

Reizungen an den ableitenden Harnwegen und Entzündungen der Harnblase sind mit Tiaprofensäure und anderen NSAR berichtet worden. Tiaprofensäure scheint häufiger als andere NSAR mit einer Zystitis in Zusammenhang gebracht werden zu können. Unspezifische, manchmal schwerwiegende Zystitiden wurden beobachtet, wenn die Behandlung mit Tiaprofensäure Monate nach Beginn der Symptome fortgesetzt worden ist (siehe Abschnitt 4.8). Obwohl diese Symptome reversibel sind, hat das Nichterkennen bei einigen Patienten zu extensiven Untersuchungen und sogar chirurgischer Intervention geführt. Deshalb muss beim Auftreten solcher Symptome Tiaprofensäure sofort abgesetzt werden. Eine komplette Rückbildung nach Absetzen ist die Regel (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn während der Anwendung von Surgam 300 mg Tabletten Störungen an den ableitenden Harnwegen (Pollakisurie, Dysurie oder Hämaturie) auftreten, wird dem Patienten empfohlen, unverzüglich den Arzt aufzusuchen, auch dann, wenn diese Symptome bereits aus der Krankenvorgeschichte bekannt sind.

Tiaprofensäure kann eine Salz- und Wasserretention mit Ödemen verursachen. Zu Beginn der Therapie sollten bei Patienten mit Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, Leberzirrhose oder nephrotischem Syndrom in der Anamnese und bei Patienten unter einer Therapie mit Diuretika das Urinvolumen und die Nierenfunktion sorgfältig überwacht werden.

#### Sonstige Hinweise

Surgam 300 mg Tabletten sollten nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden

- bei induzierbaren Porphyrien.

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich

- bei Magen-Darm-Beschwerden,
- bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (besonders sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion ist erforderlich),
- bei Leberfunktionsstörungen,
- direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen,
- bei Erkrankungen der Prostata oder des Urogenitaltraktes,
- bei Patienten, die an rezidivierender Rhinosinusitis, Heuschnupfen, Nasenpolypen, chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen oder chronischen Atemwegsinfektionen (besonders gekoppelt mit heuschnupfenartigen Erscheinungen) oder chronischer Urtikaria 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.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion nach Einnahme von Surgam 300 mg Tabletten muss die Therapie abgebrochen werden.

- bei einer Überempfindlichkeit gegen Acetylsalicylsäure und andere Schmerz- oder Rheumamittel aus der Gruppe der nicht steroidal analgetischen Antiphlogistika,
- bei Patienten, die auf andere Stoffe allergisch reagieren, da für sie bei der Anwendung von Surgam 300 mg Tabletten ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen, wie z. B. Hautreaktionen, Juckreiz oder Nesselfieber, besteht.

Surgam 300 mg Tabletten können vorübergehend die Thrombozytenaggregation hemmen. Patienten mit einer Gerinnungsstö-

rung sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Bei länger dauernder Gabe von Surgam 300 mg Tabletten 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 dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Bei älteren Patienten ist eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung erforderlich.

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

Bezüglich weiblicher Fertilität siehe Abschnitt 4.6.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Andere nicht steroidale Antirheumatika (einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Inhibitoren und Salicylate)

Die gleichzeitige Gabe mehrerer NSAR kann das Risiko gastrointestinaler Ulzera und Blutungen auf Grund eines synergistischen Effekts erhöhen. Daher soll die gleichzeitige Anwendung von Tiaprofensäure mit anderen NSAR vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Digoxin, Phenytoin, Lithium

Die gleichzeitige Anwendung von Surgam 300 mg Tabletten mit Digoxin-, Phenytoin- oder Lithiumpräparaten kann die Plasma- bzw. Serumkonzentrationen dieser Arzneimittel erhöhen. Eine Kontrolle der Plasma- bzw. Serumkonzentrationen ist nötig.

#### Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Betarezeptorenblocker

Surgam 300 mg Tabletten können die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva (Betarezeptorenblockern, ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten) abschwächen. Die gleichzeitige Einnahme von Surgam 300 mg Tabletten und Diuretika oder ACE-Hemmern kann das Risiko für eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion und/oder Hyperkaliämie erhöhen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. exsikierte Patienten oder ältere Patienten) kann die gleichzeitige Einnahme eines ACE-Hemmers oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten mit einem Arzneimittel, das die Cyclooxygenase hemmt, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, führen. Daher sollte

eine solche Kombination, vor allem bei älteren Patienten, nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten müssen zu einer adäquaten Flüssigkeitsaufnahme aufgefordert werden, und eine regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte sollte nach Beginn einer Kombinationstherapie in Erwägung gezogen werden.

#### Tenofovir

Eine gleichzeitige Anwendung von NSAR und Tenofoviridisoproxilfumarat muss mit Vorsicht erfolgen, da das Risiko eines Nierenversagens erhöht sein kann.

#### Glukokortikoide

Durch die gleichzeitige Einnahme von Surgam 300 mg Tabletten mit Glukokortikoiden erhöht sich das Risiko für Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt, insbesondere für gastrointestinale Ulzera oder Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Methotrexat

Die Gabe von Surgam 300 mg Tabletten innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Gabe von Methotrexat kann zu einer erhöhten Konzentration von Methotrexat und einer Zunahme seiner toxischen Wirkung führen.

Eine gleichzeitige Gabe von hoch dosiertem Methotrexat wird nicht empfohlen, da es zu einer Beeinträchtigung der renalen Clearance und der Plasmaproteinbindung von Methotrexat kommen kann. Auch eine niedrig dosierte Gabe sollte daher mit Vorsicht erfolgen.

#### Probenecid und Sulfinpyrazon

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

#### Antikoagulanzen, Plättchenaggregationshemmer und Thrombolytika

Eine gleichzeitige Verabreichung von Tiaprofensäure mit Antikoagulanzen (z. B. Heparin, Warfarin), Plättchenaggregationshemmern (z. B. Ticlopidin, Clopidogrel) und Thrombolytika kann zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen (siehe Abschnitt 4.4). Falls eine gleichzeitige Verabreichung unvermeidbar ist, werden vorsichtshalber eine Kontrolle der Gerinnungswerte und eine engmaschige Überwachung der Patienten empfohlen.

#### Pentoxifyllin

Ebenso muss bei einer gleichzeitigen Anwendung von Tiaprofensäure und Pentoxifyllin ein erhöhtes Blutungsrisiko in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Ciclosporin

Das Risiko einer nierenschädigenden Wirkung durch Ciclosporin wird durch die gleichzeitige Gabe bestimmter NSAR erhöht. Dieser Effekt kann auch für eine Kombination von Ciclosporin mit Tiaprofensäure nicht ausgeschlossen werden.

#### Sulfonylharnstoffe

Die Möglichkeit einer Interaktion muss in Betracht gezogen werden bei gleichzeitiger

Einnahme von Arzneistoffen, die zu einem beträchtlichen Anteil an Plasmaproteine gebunden sind (hierzu zählen Sulfonylharnstoffe). Bei gleichzeitiger Therapie wird daher eine Kontrolle der Blutzuckerwerte empfohlen.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Tiaprofensäure überschreitet die Plazentaschranke.

Über die Sicherheit einer Anwendung von Surgam 300 mg Tabletten in der Schwangerschaft liegen für den Menschen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Tierstudien mit Tiaprofensäure haben Reproduktionstoxizität aufgezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryofetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis (Bauchspalte) 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 postimplantären Verlust und zu embryofetaler 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 Tiaprofensäure nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Tiaprofensäure von einer Frau angewendet wird, die eine Schwangerschaft anstrebt, oder wenn es während des ersten oder zweiten Schwangerschaftstrimesters angewendet wird, sollten 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 Oligurie und 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;
  - verstärkte Ödembildung bei der Mutter.

Daher ist Tiaprofensäure während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert.

### Stillzeit

Tiaprofensäure geht in die Muttermilch über. Da keine ausreichenden Erfahrungen zur Sicherheit für den Säugling vorliegen, wird eine Anwendung von Surgam 300 mg Tabletten in der Stillzeit nicht empfohlen.

### Fertilität

Die Anwendung von Tiaprofensäure 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 Tiaprofensäure in Betracht gezogen werden.

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

Da bei der Anwendung von Surgam 300 mg Tabletten in höherer Dosierung zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, können 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

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.

### Herzerkrankungen

Ödeme, Bluthochdruck, Vorhofflimmern 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 erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist (siehe Abschnitt 4.4).

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

### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Störungen der Blutbildung (Anämie, Leukopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie). Erste Anzeichen können sein:



# Surgam® 300 mg Tabletten



Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen.

Sehr selten: hämolytische Anämie.

Nicht bekannt: Anämie infolge von Blutungen.

Bei der Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden. Die Blutungszeit kann verlängert sein.

## Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerz, Schwindel, Benommenheit, Müdigkeit.

Sehr selten: Sensibilitätsstörungen, Zittern, Krämpfe, Störungen der Geschmacksempfindung.

## Augenerkrankungen

Sehr selten: Sehstörungen (Verschwommen- oder Doppeltsehen).

## Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Tinnitus.

## Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Peptische Ulzera, Darmgeschwüre, Perforationen oder okkulte oder manifeste Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4).

Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö (auch blutig), Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, Gastritis, ulcerative Stomatitis und Verschlimmerung von Kolitis (z.B. Colitis ulcerosa) und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden.

Insbesondere das Risiko für das Auftreten von Magen-Darm-Blutungen (in Zusammenhang mit Geschwüren, Schleimhautdefekten, Magenschleimhautentzündungen) ist abhängig vom Dosisbereich und der Anwendungsdauer.

Die genannten Nebenwirkungen treten mit folgenden Häufigkeiten auf:

Sehr häufig: Magen-Darm-Beschwerden wie Magenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, geringfügige Magen-Darm-Blutverluste, die eine Blutarmut verursachen können.

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

Gelegentlich: Hämatemesis, Meläna, blutiger Durchfall.

Sehr selten: Stomatitis, Glossitis, Ösophagusläsionen, Beschwerden im Unterbauch (z.B. blutende Kolitiden), Verschlimmerung eines Morbus Crohn/einer Colitis ulcerosa, Pankreatitis, diaphragmaartige intestinale Strikturen.

Nicht bekannt: ulcerative Stomatitis.

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

## Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Ausbildung von Ödemen (z.B. peripheren Ödemen), insbesondere bei

Patienten mit hohem Blutdruck, Herzinsuffizienz, Leberzirrhose oder eingeschränkter Nierenfunktion.

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

Die Nierenfunktion sollte daher regelmäßig kontrolliert werden.

Weiterhin sehr selten: Reizungen und häufig Entzündungen der Harnblase mit Symptomen wie Blasenschmerzen, Pyurie, Pollakisurie, Dysurie oder Hämaturie.

In diesen Fällen sind Surgam 300 mg Tabletten sofort abzusetzen, um eine Verschlimmerung zu vermeiden und die Rückbildung dieser Symptome zu gewährleisten.

Weiterhin wurde von Salz- und Wasserretention (siehe Abschnitt 4.4) berichtet.

## Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Urtikaria.

Gelegentlich: Alopezie.

Sehr selten: bullöse Exantheme, Ekzeme, Erytheme, Photosensibilisierung, Purpura (auch allergische Purpura), schwere Verlaufsformen von bullösen Hautreaktionen wie Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom).

Weitere Reaktionen an der Haut siehe Abschnitt 4.8 „Erkrankungen des Immunsystems“.

## Infektionen und parasitäre Erkrankungen

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

Wenn während der Anwendung von Surgam 300 mg Tabletten 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: Bluthochdruck.

## Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Hautjucken; Asthma, besonders bei Patienten, die allergisch auf Acetylsalicylsäure und andere NSAR reagieren.

Sehr selten: schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen, die sich als Angioödem (Schwellungen z.B. von Gesicht, Zunge und innerem Kehlkopf mit Einengung der Luftwege), Luftnot bis zum Asthmaanfall, Tachykardie, Blutdruckabfall bis zum lebensbedrohlichen anaphylaktischen Schock äußern können.

Beim 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 Serumtransaminasen. Gelegentlich: Leberschäden (Hepatitis mit oder ohne Gelbsucht, sehr selten fulminant verlaufend, auch ohne Prodromalsymptome).

Die Leberwerte sollen daher regelmäßig kontrolliert werden.

## Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit.

Sehr selten: Angstgefühle, Alpträume, Gedächtnisstörungen, Desorientiertheit, Depression und andere psychotische Reaktionen.

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome einer Überdosierung

Als Symptome einer Überdosierung können zentralnervöse Störungen mit Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit und Bewusstlosigkeit sowie Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Blutungen im Magen-Darm-Trakt sowie Funktionsstörungen der Leber und Nieren sind möglich. Ferner kann es zu Hypotension, Atemdepression und Zyanose kommen.

### Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Eine frühzeitige Magenspülung ist indiziert. Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: nicht steroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Propionsäurederivate, ATC-Code: M01AE11.

Tiaprofensäure ist ein nicht steroidales Antiphlogistikum/Antirheumatikum, das sich über die Prostaglandinsynthesehemmung in den üblichen tierexperimentellen Entzündungsmodellen als wirksam erwies. Beim Menschen reduziert Tiaprofensäure entzündlich bedingte Schmerzen, Schwellungen und Fieber. Ferner wird die ADP- und die kollageninduzierte Plättchenaggregation gehemmt.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation wird Tiaprofensäure zum Teil schon im Magen und anschließend vollständig aus dem Dünndarm resorbiert.

Nach hepatischer Metabolisierung werden die pharmakologisch weitgehend inaktiven Metaboliten vollständig eliminiert, hauptsächlich renal, aber auch biliär. Die Plasmahalbwertszeit beträgt beim Gesunden 1,5–2,7 Stunden, sie ist bei Nierenkranken und im höheren Alter auf 5,8 bzw. 4,7 Stunden erhöht. Die Plasmaproteinbindung liegt bei 98–99 %. Maximale Plasmaspiegel werden nach 1–3 Stunden erreicht. Die erforderliche therapeutisch wirksame Plasmakonzentration dürfte größer als 5 µg/ml sein. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 100 %.

#### Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1986 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 12 Probanden ergab für Surgam 300 mg Tabletten:

	<b>Surgam 300 mg Tabletten</b>
Maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) [mg/l]	37,3 ± 2,6
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration ( $t_{max}$ ) [h]	1,53 ± 0,16 <sup>+</sup>
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) [mg × h/l]	206 ± 13

<sup>+</sup>Vom Zeitpunkt der letzten Tabletten-einnahme

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Akute Toxizität

Die LD<sub>50</sub> liegt je nach Verabreichungsweg und Tierart zwischen 190–780 mg Tiapropensäure pro kg Körpergewicht (KG). Vergiftungssymptome waren erhöhte Reizbarkeit, Tremor, Zyanose, Atem- und Koordinationsstörungen sowie Sedation. In der Sektion wurden Aszites, Peritonitis sowie Hypertrophie und Blutfülle der mesenterialen Lymphknoten als Folge gastrointestinaler Läsionen gefunden (siehe Abschnitt 4.9).

#### Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden per os an Ratte, Hund und Pavian durchgeführt. Magen-Darm-Läsionen traten dosisabhängig bei allen Tierarten auf mit Blutspuren in den Fäzes, Anämien und reaktiven Veränderungen der Milz und des Knochenmarks. Die Serumharnstoffkonzentrationen waren gelegentlich erhöht (siehe Abschnitt 4.8).

#### Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

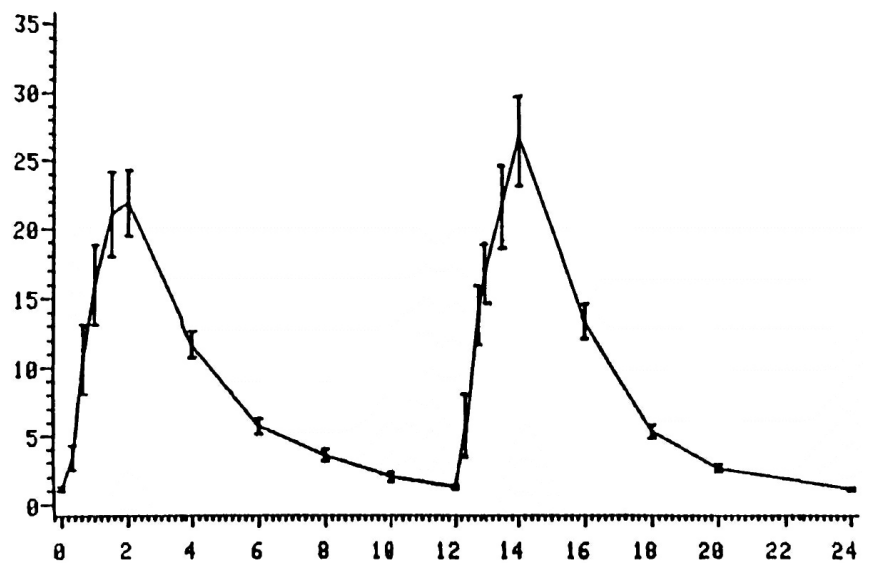
Tiapropensäure wurde in einer Standardtestbatterie aus *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests zum mutagenen Potenzial geprüft. Die Tests ergaben keine Hinweise auf ein genotoxisches Potenzial von Tiapropensäure.

Langzeituntersuchungen an Ratte und Maus ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Tiapropensäure.

#### Reproduktionstoxizität

Embryo- und fetotoxische Wirkungen wurden bei der empfindlichsten Spezies bei einer Dosis von 10 mg/kg KG beobachtet.

Mittlere Plasmaspiegelverläufe in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm



Beim Kaninchen wurde ab einer Dosis von 75 mg/kg KG die Implantation der Blastozyste beeinträchtigt. Eine Verlängerung der Tragzeit und des Geburtsvorganges trat bei Ratten nach Verabreichung von 16 mg/kg KG im letzten Trächtigkeitsdrittel auf. Dadurch kam es zu einer erhöhten Totgeburtensrate und zu einem Anstieg der Neugeborenensterblichkeit. Die Fertilität der Elterntiere war bei der Ratte bis zu einer Dosis von 25 mg/kg KG nicht gestört.

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Talkum, Poloxamer 188.

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiß opake PVC/PVA-Aluminium-Blister.

#### Surgam 300 mg Tabletten

20 Tabletten  
50 Tabletten  
100 Tabletten

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:  
Postfach 80 08 60  
65908 Frankfurt am Main

Telefon: (01 80) 2 22 20 10\*  
Telefax: (01 80) 2 22 20 11\*  
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

### 8. ZULASSUNGSNUMMER

710.02.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
03.05.1983

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02.12.2004

### 10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

\*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt