



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ
ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ

ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός
www.eof.gr

Δ/ση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Πληροφορίες:
Τηλέφωνο: 210-6507200

ΑΘΗΝΑ, 8-3-2010
ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 15668

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περιλήψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **TICLOPIDINE HYDROCHLORIDE**

Έχοντες υπόψη:

- α) Τις διατάξεις της κοινής Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3 (α) 83657/2005 "Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας
- β) Την υπ' αριθμ.: 8673/2/29-1-2009 (Ορθή Επανάληψη) Απόφαση Προέδρου ΔΣ/ΕΟΦ (ΦΕΚ.253/13-2-2009) "Περί μεταβίβασης αρμοδιοτήτων στους Διευθυντές του ΕΟΦ",
- γ) Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ.Φ-471/4-12-2009

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

1. Η Περιλήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **TICLOPIDINE HYDROCHLORIDE** ορίζεται ως εξής:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Τικλοπιδίνη υδροχλωρική 250 mg ανά δισκίο

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Σε ασθενείς με πρόσφατο εγκεφαλικό επεισόδιο μειώνει τον κίνδυνο νέου επεισοδίου, εμφράγματος

Σε ασθενείς με ισχαιμία του εγκεφάλου ή του αμφιβληστροειδή προστατεύει από την εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου.

Σε ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα για τη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Πρόληψη και διόρθωση αιμοπεταλιακών ανωμαλιών στους νεφροπαθείς υπό χρόνια αιμοκάθαρση σε μονάδες τεχνητού νεφρού όταν υπάρχει δυσανεξία στο ακετυλοσαλικυλικό οξύ.

Πρόληψη υποξιών αποφράξεων, οι οποίες συμβαίνουν μετά από ενδοστεφανιαία πρόθεση STENT(s) σε συνδυασμό με ακετυλοσαλικυλικό οξύ.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Χορηγείται από του στόματος.

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται κατά τη διάρκεια των γευμάτων.

Ενήλικες

Η συνήθης δοσολογία είναι ένα δισκίο δύο φορές την ημέρα κατά τη διάρκεια των γευμάτων.

Στην περίπτωση της πρόληψης υποξείας απόφραξης μετά από ενδοστεφανιαία πρόθεση STENT(s), η αγωγή μπορεί να αρχίζει αμέσως πριν ή αμέσως μετά την εμφύτευση των STENT(s) και θα πρέπει να συνεχίζεται για περίπου ένα μήνα (2 δισκία ημερησίως) σε συνδυασμό με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) (100 έως 325 mg ημερησίως).

Παιδιά

Δεν ενδείκνυται, εκτός από εξαιρετικές περιπτώσεις.

Ηλικιωμένα άτομα

Οι βασικές κλινικές μελέτες έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με μέσο όρο ηλικίας 64 ετών. Αν και η φαρμακοκινητική της τικλοπιδίνης μεταβάλλεται στα ηλικιωμένα άτομα, φαρμακολογική και η θεραπευτική δράση στο δοσολογικό σχήμα των 500 mg ημερησίως δεν επηρεάζονται από την ηλικία.

4.3 Αντενδείξεις

Απόλυτες:

- Αιμορραγική
 - Οργανικά τραύματα
- κατά

τη διάρκεια του παροξυσμού, αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης.

- Αιματολογικές διαταραχές οι οποίες προκαλούν παράταση του χρόνου ροής.
- Ιστορικό υπερευαισθησίας στην τικλοπιδίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Ιστορικό λευκοπενίας, θρομβοπενίας και ακοκκιοκυτταραιμίας.

Σχετικές:

- Γενικώς αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση αντιπηκτικών ή αντισυγκολλητικών των αιμοπεταλίων, όπως η ασπιρίνη και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προειδοποιήσεις

Έχουν παρατηρηθεί αιματολογικές και αιμορραγικές διαταραχές με συνήθως σοβαρές και μερικές φορές θανατηφόρες συνέπειες (βλ. παράγραφο 4.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Αυτές οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες συνήθως σχετίζονται με:

Πλήρως παρακολούθηση του ασθενούς, καθυστέρηση της διάγνωσης και μη λήψη των κατάλληλων θεραπευτικών μέτρων.

Ταυτόχρονη χορήγηση με αντιπηκτικά ή αντισταθμιστικά, όπως το ακετυλοσαλικυλικό οξύ και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Ωστόσο, στην περίπτωση της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης STENT(s) η τικλοπιδίνη μπορεί να συνδυασθεί με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (100 έως 325 mg ημερησίως) για περίπου ένα μήνα μετά την εμφύτευση.

Γι' αυτό το λόγο είναι σημαντικό να ακολουθούνται πιστά οι οδηγίες όσον αφορά στις ενδείξεις, τις προφυλάξεις κατά τη χρήση και τις αντενδείξεις όπως αυτές αναφέρονται στην άδεια του προϊόντος.

Προφυλάξεις

Αιματολογικός έλεγχος

Συνιστάται γενική εξέταση αίματος με λευκοκυτταρικό τύπο και μέτρηση των αιμοπεταλίων κατά την έναρξη της θεραπείας και κατόπιν κάθε δεύτερη εβδομάδα για τους 3 πρώτους μήνες θεραπείας και εντός 15 ημερών μετά τη διακοπή της θεραπείας με τικλοπιδίνη εάν η θεραπεία διακοπεί μέσα στους 3 πρώτους μήνες.

Σε περίπτωση εμφάνισης ουδετεροπενίας (<1500 ουδετερόφιλα/mm³) ή θρομβοπενίας (100.000 αιμοπετάλια/mm³) συνιστάται η διακοπή της θεραπείας και η παρακολούθηση των γενικών εξετάσεων αίματος με λευκοκυτταρικό τύπο και μέτρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων, μέχρι να επανέλθουν στο φυσιολογικό.

Κλινικός έλεγχος

- Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για κλινικά σημεία και συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών ιδιαίτερα τους 3 πρώτους μήνες της θεραπείας.

με ουδετεροπενία (πυρετός, πονόλαιμος, στοματικές εξελκώσεις), θρομβοπενία και/ή μη φυσιολογική αιμόσταση (παρατεταμένη ή ασυνήθιστη αιμορραγία, εκχυμώσεις, πορφύρα, μαύρα κόπρανα) και χρώματος) θα πρέπει να εξηγούνται στους ασθενείς.

συμβουλεύονται να διακόπτουν το φάρμακο και να ειδοποιούν το γιατρό τους αμέσως εάν εμφανιστεί κάποιο από τα ανωτέρω σημεία ή ματα.

Η απόφαση για την επανάληψη της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με ευρήματα.

Η κλινική διάγνωση της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας (TTP) χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση θρομβοπενίας, αιμολυτικής αναιμίας, νευρολογικών συμπτωμάτων, νεφρικής δυσλειτουργίας και πυρετού.

μάτων μπορεί να εμφανισθεί ξαφνικά. Οι περισσότερες διάστημα των 8 πρώτων εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας.

Σε περίπτωση υποψίας θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας, και λόγω του κινδύνου με μια ομάδα ειδικών γιατρών.

Η θεραπεία με πλασμαφαίρεση έχει αναφερθεί ότι βελτιώνει την πρόγνωση.

Αιμόσταση:

Η τικλοπιδίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται προσεκτικά από ασθενείς με αυξημένη αιμορραγική τάση.

Το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με ηπαρίνες, αντιπηκτικά από του στόματος και αντιαιμοπεταλιακά (βλ. παραγράφους 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση» και 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»). Ωστόσο, σε απολύτως αναγκαίες περιπτώσεις συγχορήγησης ο ασθενής πρέπει να βρίσκεται κάτω από στενή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»). Εάν ο ασθενής προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, η αγωγή πρέπει επέμβαση, εφόσον αυτό είναι εφικτό.

Σε περίπτωση επείγουσας χειρουργικής επέμβασης, 3 θεραπευτικές αγωγές πρέπει να εφαρμοσθούν ξεχωριστά ή σε συνδυασμό για να αποφευχθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας Επαναλαμβανόμενη χορήγηση 0,5-1 mg/kg μg/kg, μετάγγιση

αιμοπεταλίων.

Ηπατική ανεπάρκεια:

Καθώς το φάρμακο μεταβολίζεται αποκλειστικά στο ήπαρ, πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με εξασθενημένη ηπατική λειτουργία και εάν εμφανισθεί ηπατίτιδα ή ίκτερος να διακόπτεται η χορήγησή του και να διεξάγεται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Συνδυασμοί που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας:

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs)

Αυξάνεται ο κίνδυνος αιμορραγίας (συνέργεια της αντισυγκολλητικής δράσης των αιμοπεταλίων με την ερεθιστική δράση των NSAIDs επί του γαστροδωδεκαδακτυλικού βλεννογόνου). Εάν είναι απαραίτητη η χορήγηση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων απαιτείται στενή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση του ασθενούς.

Αντιαιμοπεταλικά

Αυξάνεται ο κίνδυνος αιμορραγίας (συνέργεια της αντισυγκολλητικής δράσης των αιμοπεταλίων). Εάν είναι απαραίτητη η χορήγηση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων απαιτείται στενή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση του ασθενούς.

Σαλικυλικά παράγωγα

Αυξάνεται ο κίνδυνος αιμορραγίας (συνέργεια της αντισυγκολλητικής δράσης των αιμοπεταλίων και της ερεθιστικής δράσης των σαλικυλικών παραγώγων επί του γαστροδωδεκαδακτυλικού βλεννογόνου). Εάν είναι απαραίτητη η χορήγηση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων απαιτείται στενή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση του ασθενούς. Στην περίπτωση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης STENT(s), βλ. παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση».

Αντιπηκτικά από το στόμα

Αυξάνεται ο κίνδυνος αιμορραγίας (συνδυασμός της αντιπηκτικής δραστηριότητας και της αντισυγκολλητικής δράσης των αιμοπεταλίων). Εάν είναι απαραίτητη η χορήγηση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων απαιτείται στενή κλινική και βιοχημική παρακολούθηση του ασθενούς (INR).

Ηπαρίνες

Αυξάνεται ο κίνδυνος αιμορραγίας (συνδυασμός της αντιπηκτικής δραστηριότητας και της αντισυγκολλητικής δράσης των αιμοπεταλίων). Εάν είναι απαραίτητη η χορήγηση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων απαιτείται στενή κλινική και βιοχημική (APTT).

Συνδυασμοί που απαιτούν ειδικές προφυλάξεις:

Θεοφυλλίνη

Αύξηση των επιπέδων θεοφυλλίνης στο πλάσμα του αίματος με κίνδυνο υπερδοσολογίας (μείωση της πλασματικής κάθαρσης θεοφυλλίνης). Συνιστάται κλινική παρακολούθηση και εάν είναι απαραίτητο μέτρηση των επιπέδων θεοφυλλίνης στο πλάσμα.

Χρειάζεται προσαρμογή του δοσολογικού σχήματος της θεοφυλλίνης κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της θεραπείας με τικλοπιδίνη.

Διγοξίνη

Η συγχορήγηση τικλοπιδίνης και διγοξίνης προκαλεί ελαφρά μείωση (περίπου 15%) του επιπέδου της διγοξίνης στο πλάσμα. ▲εν επηρεάζει τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα της διγοξίνης.

Φαινοβαρβιτάλη

Σε υγιείς εθελοντές η ανασταλτική δράση της τικλοπιδίνης στη συγκόλληση των αιμοπεταλίων δεν επηρεάζεται από τη χρόνια χορήγηση φαινοβαρβιτάλης.

Φαινυτοΐνη

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η τικλοπιδίνη δεν μεταβάλλει τη δέσμευση της φαινυτοΐνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Ωστόσο η αλληλεπίδραση της τικλοπιδίνης και των μεταβολιτών της με την πρωτεϊνική δέσμευση δεν έχουν μελετηθεί *in vivo*. Σπάνια έχουν αναφερθεί υψηλά επίπεδα φαινυτοΐνης και κατ' επέκταση τοξικότητα όταν συγχορηγείται τικλοπιδίνη. Το φάρμακο αυτό θα πρέπει να δίνεται με προσοχή σε συνδυασμό με τικλοπιδίνη και θα ήταν σκόπιμο να επανεπιβεβαιωθούν τα επίπεδα της φαινυτοΐνης στο πλάσμα.

Συγχορήγηση με άλλα φάρμακα:

Σε κλινικές δοκιμές η τικλοπιδίνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με β-αναστολείς, αναστολείς διαύλων ασβεστίου και διουρητικά: ▲εν αναφέρθηκε κάποια κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η τικλοπιδίνη δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος με αναστρέψιμο τρόπο (98%) αλλά δεν αντιδρά στην πρωτεϊνική δέσμευση της προπρανολόλης, βασικό φάρμακο που επίσης δεσμεύεται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί μείωση των επιπέδων της κυκλοσπορίνης στο αίμα. Γι' αυτό, τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο αίμα θα πρέπει να ελέγχονται σε περιπτώσεις συγχορήγησης.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η ασφάλεια της τικλοπιδίνης δεν έχει επιβεβαιωθεί στην εγκυμοσύνη. Η τικλοπιδίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν κρίνεται απολύτως απαραίτητο από τον θεράποντα.

Γαλουχία

Μελέτες σε αρουραίους έχουν δείξει ότι η τικλοπιδίνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η ασφάλεια της τικλοπιδίνης δεν έχει επιβεβαιωθεί σε θηλάζουσες μητέρες. Η τικλοπιδίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη γαλουχία, εκτός εάν κρίνεται απολύτως απαραίτητο από τον θεράποντα.

4.7 **Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν εφαρμόζεται.

4.8 **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Λεπτομερείς αιματολογικές εξετάσεις έγιναν σε δύο μεγάλες κλινικές μελέτες επί 2.048 ασθενών με παροδικά ισχαιμικά/αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, που έλαβαν τικλοπιδίνη (πολυκεντρικές ελεγχόμενες κλινικές μελέτες CATS και TASS). Συχνά: Αναφέρθηκε η εμφάνιση ουδετεροπενίας, περιλαμβανομένης της σοβαρής ουδετεροπενίας.

Οι περισσότερες περιπτώσεις σοβαρής ουδετεροπενίας ή ακοκκιοκυτταραιμίας εμφανίζονται τους 3 πρώτους μήνες θεραπείας με τικλοπιδίνη (συνιστάται αιματολογικός έλεγχος). Σε αυτές τις περιπτώσεις το μυελόγραμμα χαρακτηριστικά δείχνει μια ελάττωση των αρχέγονων μυελοκυττάρων.

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί απλασία μυελού των οστών ή πανκυτταροπενία.

Όχι συχνά: Περιπτώσεις μεμονωμένης θρομβοπενίας ή σε εξαιρετικές περιπτώσεις συνοδευόμενη από αιμολυτική αναιμία έχουν αναφερθεί με χρήση τικλοπιδίνης.

Υπάρχουν σπάνιες αναφορές θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας (βλ. παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Αγγειακές διαταραχές

Αιμορραγικές επιπλοκές, κυρίως μωλωπισμοί ή εκχυμώσεις και επίσταξη είναι δυνατόν να εμφανισθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Έχουν αναφερθεί προ- και μετά- εγχειρητικές αιμορραγίες (βλ. παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Η πιο συνηθισμένη είναι η διάρροια και δευτερευόντως η ναυτία. Η διάρροια γενικά είναι ήπια και παροδική, και εμφανίζεται κυρίως κατά τη διάρκεια των 3 πρώτων μηνών της θεραπείας.

Αυτές οι διαταραχές συνήθως εξαφανίζονται μέσα σε 1-2 εβδομάδες χωρίς διακοπή της θεραπείας. Πολύ σπάνιες περιπτώσεις σοβαρής διάρροιας με κολίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της λεμφοκυτταρικής κολίτιδας) έχουν αναφερθεί. Σε περίπτωση σοβαρής και επίμονης διάρροιας συνιστάται η διακοπή της θεραπείας.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Έχουν αναφερθεί συνήθη δερματικά εξανθήματα, κυρίως κηλιδοβλατιδώδη ή κνιδωτικά, συχνά συνοδευόμενα από κνησμό. Γενικά, δερματικά εξανθήματα παρουσιάζονται κατά τους 3 πρώτους μήνες από την έναρξη της θεραπείας και κατά μέσον όρο εντός των πρώτων 11 ημερών. Εάν η θεραπεία διακοπεί τα συμπτώματα

εξαφανίζονται εντός ολίγων ημερών. Αυτά τα δερματικά εξανθήματα μπορεί να γενικευθούν.

Έχουν γίνει πολύ σπάνια αναφορές πολύμορφου ερυθήματος, συνδρόμου Stevens Johnson και συνδρόμου Lyell.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Η θεραπεία με τικλοπιδίνη συνοδεύεται από αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Αύξηση (μεμονωμένη ή μη) της αλκαλικής φωσφοτάσης και των τρανσαμινασών (συχνότητα εμφάνισης μεγαλύτερη από το διπλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου) έχει παρατηρηθεί και στις δύο ομάδες (τικλοπιδίνη και εικονικό φάρμακο). Η θεραπεία με τικλοπιδίνη συνοδεύεται επίσης με μια μικρή αύξηση της χολερυθρίνης.

ή/και χολοστατικής)

στους πρώτους μήνες θεραπείας. Η εξέλιξή τους γενικά ήταν ευνοϊκή για τον ασθενή μετά τη διακοπή της θεραπείας. Παρ' όλα αυτά, πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις με θανατηφόρο έκβαση.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κεραυνοβόλου ηπατίτιδας.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις ανοσολογικών αντιδράσεων με διαφορετικές εκδηλώσεις όπως: αλλεργικές αντιδράσεις, αναφυλαξία, οίδημα Quincke, αρθραλγία, αγγειίτιδα, σύνδρομο λύκου, νεφροπάθεια από υπερευαισθησία, αλλεργική πνευμονοπάθεια, ηωσινοφιλία.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μεμονωμένου πυρετού.

Έρευνες

Η χρόνια αγωγή με τικλοπιδίνη έχει συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων του ορού. Τα επίπεδα της HDL-C, LDL-C, VLDL-C και των τριγλυκεριδίων μπορεί να αυξηθούν σε ποσοστό 8-10% μετά από 1-4 μήνες θεραπείας. Δεν έχει παρατηρηθεί περαιτέρω αύξηση με τη συνέχιση της θεραπείας.

Η σχέση μεταξύ των λιποπρωτεϊνικών κλασμάτων (ειδικά ο λόγος HDL προς LDL) παραμένει αμετάβλητη.

Τα δεδομένα των κλινικών μελετών έχουν δείξει ότι αυτή η δράση δεν εξαρτάται από την ηλικία, το φύλο, την κατανάλωση οινοπνεύματος ή την ύπαρξη διαβήτη και δεν αποτελεί κίνδυνο για το καρδιαγγειακό.

4.9 Υπερδοσολογία

τικλοπιδίνης υπάρχει η πιθανότητα αιμορραγίας.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται πλύση στομάχου και λήψη άλλων γενικών υποστηρικτικών μέτρων.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας
Κωδικός ATC: B01A C05.

Η τικλοπιδίνη είναι ένας αναστολέας της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Προκαλεί ανάλογα με τη δόση, αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και απέλευθέρωση ορισμένων παραγόντων καθώς και παράταση του χρόνου ροής του αίματος. Το φάρμακο δεν έχει εμφανή *in vitro* δραστηριότητα αλλά μόνο *in vivo*, αν και δεν υπάρχουν στοιχεία για κάποιο ενεργό μεταβολίτη.

Η τικλοπιδίνη ανταγωνίζεται τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, αναστέλλοντας την ένωση του ADP, υπεύθυνου για την ινωδογένεση, στην κυτταρική μεμβράνη. Η τικλοπιδίνη δεν αναστέλλει την κυκλοοξυγονάση, όπως συμβαίνει με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ. Το κυκλικό- AMP των αιμοπεταλίων δεν φαίνεται να παίζει ρόλο στο μηχανισμό δράσης του.

Ο χρόνος πήξης όπως μετράται με τη μέθοδο Ivy, με περιβραχιόνιο υπό πίεση στα 40 mmHg είναι τουλάχιστον 2 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τις αρχικές τιμές. Η παράταση του χρόνου πήξης του αίματος χωρίς τη χρήση περιβραχιονίου είναι λιγότερο εμφανής.

Στους περισσότερους ασθενείς, μία εβδομάδα μετά τη διακοπή της θεραπείας, ο χρόνος πήξης και οι λοιπές λειτουργικές εξετάσεις των αιμοπεταλίων επανέρχονται στις φυσιολογικές τιμές.

Αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων παρατηρείται τις δύο πρώτες ημέρες από τη χορήγηση της τικλοπιδίνης 250 mg, 2 φορές ημερησίως. Το μέγιστο αντιαιμοπεταλιακό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται 5 έως 8 ημέρες μετά τη χορήγηση 250 mg, 2 φορές ημερησίως.

Σε θεραπευτική δόση το φάρμακο αναστέλλει κατά 50-70% την αιμοπεταλιακή συσσώρευση, την προκαλούμενη από την ADP (2,5 μmol/l). Μικρότερες δόσεις συνοδεύονται από μικρότερη αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων.

Το αποτέλεσμα της τικλοπιδίνης στον κίνδυνο αγγειακών επεισοδίων μελετήθηκε σε αρκετές τυφλές, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες.

Σε μια μελέτη που συγκρίνει τικλοπιδίνη και ακετυλοσαλικυλικό οξύ (Μελέτη Τικλοπιδίνης Ακετυλοσαλικυλικού οξέος σε Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο ή TASS), είχαν συμπεριληφθεί 3.069 ασθενείς που είχαν υποστεί παροδική ισχαιμική προσβολή ή ελαφρύ εγκεφαλικό επεισόδιο και παρακολούθηθηκαν για τουλάχιστον 2 έως και 5 χρόνια. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, η τικλοπιδίνη ελάττωσε σημαντικά τον κίνδυνο θανατηφόρου ή μη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 27% ($p=0,011$) σε σύγκριση με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ. Κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου, όταν ο κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου είναι μεγαλύτερος, η ελάττωση του κινδύνου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) σε σύγκριση με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ ήταν 48%. Η ελάττωση ήταν όμοια σε άνδρες και γυναίκες.

Σε μια μελέτη που σύγκρινε τικλοπιδίνη και placebo (την Αμερικανο-Καναδική Μελέτη Τικλοπιδίνης, ή CATS), 1.073 ασθενείς οι οποίοι είχαν εμπειρία από προηγούμενο αθηροθρομβωτικό εγκεφαλικό είχαν κάνει θεραπεία μέχρι 3 χρόνια. Η τικλοπιδίνη ελάττωσε σημαντικά τον ολικό κίνδυνο εγκεφαλικού κατά 34% ($p=0,017$) σε σύγκριση με το placebo. Κατά τον πρώτο χρόνο, η ελάττωση του κινδύνου μοιραίου και όχι μοιραίου εγκεφαλικού έναντι του placebo ήταν 33%.

Σε μια μελέτη που σύγκρινε την τικλοπιδίνη και το placebo (η Σουηδική Πολυκεντρική Μελέτη Τικλοπιδίνης ή STIMS) είχαν συμπεριληφθεί 687 ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ασθενούς, από την είσοδό του έως την τελική αξιολόγηση ήταν 5,6 χρόνια.

Η τικλοπιδίνη ελάττωσε σημαντικά τη συνολική θνησιμότητα κατά 29% ($p=0,015$). Η συχνότητα εμφάνισης καρδιακών και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (θανατηφόρων ή μη) μειώθηκε κατά 41% ($p=0,007$).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά τη χορήγηση μιας καθορισμένης δόσης από το στόμα η τικλοπιδίνη εμφανίζει ταχεία απορρόφηση και η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα εμφανίζεται περίπου δύο ώρες μετά τη λήψη.

Η απορρόφηση είναι πρακτικά πλήρης. Η χορήγηση της τικλοπιδίνης μετά τα γεύματα βελτιώνει τη βιοδιαθεσιμότητα.

Τα θεραπευτικά επίπεδα στο πλάσμα εμφανίζονται μετά από 7 έως 10 μέρες μετά από χορήγηση 250 mg 2 φορές ημερησίως. ● μέσος χρόνος ημίσειας απέκκρισης της τικλοπιδίνης, σε θεραπευτικά επίπεδα, είναι περίπου 30 με 50 ώρες. Ωστόσο, η αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων δεν σχετίζεται με τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα.

Η τικλοπιδίνη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Μετά την από του στόματος χορήγηση ραδιοεπισημασμένης τικλοπιδίνης, το 50-60% αυτής ανευρίσκεται στα ούρα και το υπόλοιπο στα κόπρανα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν εφαρμόζεται.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

- 6.3 Διάρκεια ζωής
- 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος
- 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη
- 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμιά ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

...

2. Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **TICLOPIDINE HYDROCHLORIDE** ορίζεται ως εξής:

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ

1. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- 1.1 Όνομα:** Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο, 250 mg/δισκίο
- 1.2 Σύνθεση:** Τικλοπιδίνη υδροχλωρική (Ticlopidine)
Δραστική ουσία:

Εκδοχα:	hydrochloride)
1.3 Φαρμακοτεχνική μορφή:	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
1.4 Περιεκτικότητα σε δραστική ουσία:	250 mg υδροχλωρική τικλοπιδίνη. περιέχει
1.5 Περιγραφή - Συσκευασία:	
1.6 Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:	Αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας
1.7 Υπεύθυνος άδειας κυκλοφορίας:	
1.8 Παρασκευαστής-Συσκευαστής:	

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΕ ● ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΑΣ

2.1 Γενικές πληροφορίες:

Το «όνομα προϊόντος» περιέχει τη δραστική ουσία τικλοπιδίνη. Ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που λέγονται αντιαιμοπεταλιακά γιατί δρουν πάνω σε ειδικά συστατικά που συμμετέχουν στη διαδικασία πήξης του αίματος.

2.2 Θεραπευτικές ενδείξεις:

Σε ασθενείς με πρόσφατο εγκεφαλικό επεισόδιο μειώνει τον κίνδυνο νέου επεισοδίου εμφράγματος μυοκαρδίου ή αγγειακού θανάτου.

Σε ασθενείς με ισχαιμία του εγκεφάλου ή του αμφιβληστροειδή προστατεύει από την εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου.

Σε ασθενείς με διαλείπουσα χολόλιθια για τη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Πρόληψη και διόρθωση αιμοπεταλιακών ανωμαλιών στους νεφροπαθείς υπό χρόνια αιμοκάθαρση σε μονάδες τεχνητού νεφρού όταν υπάρχει δυσανεξία στο ακετυλοσαλικυλικό οξύ.

Πρόληψη υποξείων αποφράξεων, οι οποίες συμβαίνουν μετά από ενδοστεφανιαία πρόθεση STENT(s) σε συνδυασμό με ακετυλοσαλικυλικό οξύ.

2.3 Αντενδείξεις:

Τα φάρμακα μπορούν να βοηθήσουν τους αρρώστους, μπορούν όμως να δημιουργήσουν και προβλήματα, όταν αυτά δεν λαμβάνονται σύμφωνα με τις οδηγίες.

Για το συγκεκριμένο φάρμακο δεν πρέπει να το πάρετε αν έχετε:

- Αιμορραγική προδιάθεση.
- Οργανικά τραύματα με τάση για αιμορραγία: π.χ γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος κατά τη διάρκεια του παροξυσμού, αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης.
- Αιματολογικές διαταραχές οι οποίες προκαλούν παράταση του χρόνου ροής.
- Ιστορικό αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην τικλοπιδίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του φαρμάκου.
- Ιστορικό λευκοπενίας, θρομβοπενίας και ακοκκιοκυτταραιμίας.
- Είστε έγκυος ή θηλάζετε.

2.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:

2.4.1 Γενικά:

Προειδοποιήσεις

Έχουν παρατηρηθεί αιματολογικές και αιμορραγικές διαταραχές με συνήθως σοβαρές και μερικές φορές θανατηφόρες συνέπειες (βλ. παράγραφο 2.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Αυτές οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες συνήθως σχετίζονται με:

- Πλημμελή παρακολούθηση του ασθενούς, καθυστέρηση της διάγνωσης και μη λήψη των κατάλληλων θεραπευτικών μέτρων.
- Ταυτόχρονη χορήγηση με αντιπηκτικά ή αντιαιμοπεταλιακά, όπως το ακετυλοσαλικυλικό οξύ και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Ωστόσο, στην περίπτωση της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης STENT(s) η τικλοπιδίνη μπορεί να συνδυαστεί με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (100 έως 325 mg ημερησίως) για περίπου ένα μήνα μετά την εμφύτευση.

Γι' αυτό το λόγο είναι σημαντικό να ακολουθούνται πιστά οι οδηγίες όσον αφορά στις ενδείξεις, τις προφυλάξεις κατά τη χρήση και τις αντενδείξεις όπως αυτές αναφέρονται στην άδεια του προϊόντος.

Προφυλάξεις

Αιματολογικός έλεγχος

Συνιστάται γενική εξέταση αίματος με λευκοκυτταρικό τύπο και μέτρηση των αιμοπεταλίων κατά την έναρξη της θεραπείας και κατόπιν κάθε δεύτερη εβδομάδα για τους 3 πρώτους μήνες θεραπείας και εντός 15 ημερών μετά τη διακοπή της θεραπείας με τικλοπιδίνη εάν η θεραπεία διακοπεί μέσα στους 3 πρώτους μήνες.

Σε περίπτωση εμφάνισης ουδετεροπενίας ($<1\,500$ ουδετερόφιλα/ mm^3) ή θρομβοπενίας (100.000 αιμοπετάλια/ mm^3) συνιστάται η διακοπή της θεραπείας και η παρακολούθηση των γενικών εξετάσεων αίματος με λευκοκυτταρικό τύπο και η του αριθμού των αιμοπεταλίων, μέχρι να επανέλθουν στο φυσιολογικό.

Κλινικός έλεγχος

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για κλινικά σημεία και συμπτώματα ανεπιθυμητών ενεργειών ιδιαίτερα τους 3 πρώτους μήνες της θεραπείας.

Τα σημεία και τα συμπτώματα που πιθανόν σχετίζονται με ουδετεροπενία (πυρετός, πονόλαιμος, στοματικές εξελκώσεις), θρομβοπενία και/ή μη φυσιολογική αιμόσταση (παρατεταμένη ή ασυνήθιστη αιμορραγία, εκχυμώσεις, πορφύρα, μαύρα κόπρανα) και ηπατίτιδα (ίκτερος, σκούρα ούρα, κόπρανα ανοιχτού χρώματος) θα πρέπει να εξηγούνται στους ασθενείς.

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να διακόπτουν το φάρμακο και να ειδοποιούν το γιατρό τους αμέσως εάν εμφανιστεί κάποιο από τα ανωτέρω σημεία ή συμπτώματα.

Η απόφαση για την επανάληψη της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα.

Η κλινική διάγνωση της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας (ΤΤΡ) χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση θρομβοπενίας, αιμολυτικής αναιμίας, νευρολογικών συμπτωμάτων, νεφρικής δυσλειτουργίας και πυρετού.

Η εκδήλωση των συμπτωμάτων μπορεί να εμφανισθεί ξαφνικά. Οι περισσότερες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί στο διάστημα των 8 πρώτων εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας.

Σε περίπτωση υποψίας θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας, και λόγω του κινδύνου θανατηφόρων συνεπειών, θα πρέπει ο ασθενής να έρχεται σε επαφή με μια ομάδα ειδικών γιατρών.

Η θεραπεία με πλασμαφαίρεση έχει αναφερθεί ότι βελτιώνει την πρόγνωση.

Αιμόσταση:

Η τικλοπιδίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται προσεκτικά από ασθενείς με αυξημένη αιμορραγική τάση.

Το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με ηπαρίνες, αντιπηκτικά από του στόματος και αντιαιμοπεταλιακά (βλ. παράγραφο 2.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση» και 2.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή ουσίες»). Ωστόσο, σε απολύτως αναγκαίες περιπτώσεις συγχορήγησης ο ασθενής πρέπει να βρίσκεται κάτω από στενή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 2.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή ουσίες»). Εάν ο ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, η αγωγή πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 10 ημέρες πριν την επέμβαση, εφόσον αυτό είναι εφικτό.

Σε περίπτωση επείγουσας χειρουργικής επέμβασης, 3 θεραπευτικές αγωγές πρέπει να εφαρμοσθούν ξεχωριστά ή σε συνδυασμό για να αποφευχθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας και παράτασης του χρόνου ροής: Επαναλαμβανόμενη χορήγηση 0,5-1 mg/kg μεθυλπρεδνιζολόνης i.v., δεσμοπρεσσίνη σε δοσολογία 0,2-0,4 μg/kg, μετάγγιση αιμοπεταλίων.

Ηπατική ανεπάρκεια:

Καθώς το φάρμακο μεταβολίζεται αποκλειστικά στο ήπαρ, πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με εξασθενημένη ηπατική λειτουργία και εάν εμφανισθεί ηπατίτιδα ή ίκτερος να διακόπτεται η χορήγησή του και να διεξάγεται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας.

2.4.2 Ηλικιωμένοι:

Ισχύει ό,τι και για τους ενήλικες.

2.4.3 Κύηση:

Η ασφάλεια του φαρμάκου δεν έχει επιβεβαιωθεί στην εγκυμοσύνη. Η τικλοπιδίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν κρίνεται απολύτως απαραίτητο από τον θεράποντα.

2.4.4 Γαλουχία:

Αν θηλάζετε μην πάρετε τικλοπιδίνη, εκτός εάν κρίνεται απολύτως απαραίτητο από τον θεράποντα, επειδή η ασφάλεια του φαρμάκου προς το βρέφος δεν έχει επιβεβαιωθεί.

2.4.5 Παιδιά:

Δεν χορηγείται στα παιδιά.

2.4.6 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών:

Δεν επιδρά.

2.4.7 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις για τα περιεχόμενα έκδοχα:

Δεν εφαρμόζεται.

2.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή ουσίες:

Πριν πάρετε το φάρμακο πρέπει να έχετε ενημερώσει το γιατρό σας για κάθε άλλο φάρμακο που τυχόν παίρνετε, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Συνδυασμοί που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας:

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs)

Αυξάνεται ο κίνδυνος αιμορραγίας (συνέργεια της αντισυγκολλητικής δράσης των αιμοπεταλίων με την ερεθιστική δράση των NSAIDs επί του γαστροδωδεκαδακτυλικού βλεννογόνου). Εάν είναι απαραίτητη η χορήγηση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων απαιτείται στενή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση του ασθενούς.

Αντιαιμοπεταλιακά

Αυξάνεται ο κίνδυνος αιμορραγίας (συνέργεια της αντισυγκολλητικής δράσης των αιμοπεταλίων). Εάν είναι απαραίτητη η χορήγηση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων απαιτείται στενή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση του ασθενούς.

Σαλικυλικά παράγωγα

Αυξάνεται ο κίνδυνος αιμορραγίας (συνέργεια της αντισυγκολλητικής δράσης των αιμοπεταλίων και της ερεθιστικής δράσης των σαλικυλικών παραγώγων επί του γαστροδωδεκαδακτυλικού βλεννογόνου). Εάν είναι απαραίτητη η χορήγηση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων απαιτείται στενή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση του ασθενούς. Στην περίπτωση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης STENT(s), βλ. παράγραφο 2.6 «Δοσολογία και τρόπος χορήγησης» και 2.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση».

Αντιπηκτικά από του στόματος

Αυξάνεται ο κίνδυνος αιμορραγίας (συνδυασμός της αντιπηκτικής δραστηριότητας και της αντισυγκολλητικής δράσης των αιμοπεταλίων). Εάν είναι απαραίτητη η χορήγηση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων απαιτείται στενή κλινική και βιοχημική παρακολούθηση του ασθενούς (INR).

Ηπαρίνες

Αυξάνεται ο κίνδυνος αιμορραγίας (συνδυασμός της αντιπηκτικής δραστηριότητας και της αντισυγκολλητικής δράσης των αιμοπεταλίων). Εάν είναι απαραίτητη η χορήγηση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων απαιτείται στενή κλινική και βιοχημική παρακολούθηση του ασθενούς (APTT).

Συνδυασμοί που απαιτούν ειδικές προφυλάξεις:

Θεοφυλλίνη

Αύξηση των επιπέδων θεοφυλλίνης στο πλάσμα του αίματος με κίνδυνο υπερδοσολογίας (μείωση της πλασματικής κάθαρσης θεοφυλλίνης). Συνιστάται κλινική παρακολούθηση και εάν είναι απαραίτητο μέτρηση των επιπέδων θεοφυλλίνης στο πλάσμα.

Χρειάζεται προσαρμογή του δοσολογικού σχήματος της θεοφυλλίνης κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της θεραπείας με τικλοπιδίνη.

Διγοξίνη

Η συγχορήγηση τικλοπιδίνης και διγοξίνης προκαλεί ελαφρά μείωση (περίπου 15%) του επιπέδου της διγοξίνης στο πλάσμα. Δεν επηρεάζει τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα της διγοξίνης.

Φαινοβαρβιτάλη

Σε υγιείς εθελοντές η ανασταλτική δράση της τικλοπιδίνης αιμοπεταλίων δεν επηρεάζεται από τη χρόνια χορήγηση φαινοβαρβιτάλης.

Φαινοτοΐνη

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η τικλοπιδίνη δεν μεταβάλλει τη δέσμευση της φαινοτοΐνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Ωστόσο η αλληλεπίδραση της

τικλοπιδίνης και των μεταβολιτών της με την πρωτεϊνική δέσμευση δεν έχουν μελετηθεί *in vivo*. Σπάνια έχουν αναφερθεί υψηλά επίπεδα φαινοτοϊνης και κατ' επέκταση τοξικότητα όταν συγχωρηγείται τικλοπιδίνη. Το φάρμακο αυτό θα πρέπει να δίνεται με προσοχή σε συνδυασμό με τικλοπιδίνη και θα ήταν σκόπιμο να επανεπιβεβαιωθούν τα επίπεδα της φαινοτοϊνης στο πλάσμα.

Συγχωρήγηση με άλλα φάρμακα:

Σε κλινικές δοκιμές η τικλοπιδίνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με β-αναστολείς, αναστολείς διαύλων ασβεστίου και διουρητικά: Δεν αναφέρθηκε καμιά κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί μείωση των επιπέδων της κυκλοσπορίνης στο αίμα. Γι' αυτό, τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο αίμα θα πρέπει να ελέγχονται σε περιπτώσεις συγχωρήγησης.

2.6 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:

Χορηγείται από του στόματος.

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται κατά τη διάρκεια των γευμάτων.

Ενήλικες

Η συνήθης δοσολογία είναι ένα δισκίο δύο φορές την ημέρα κατά τη διάρκεια των γευμάτων.

Στην περίπτωση της πρόληψης υποξείας απόφραξης μετά από ενδοστεφανιαία πρόθεση STENT(s), η αγωγή μπορεί να αρχίζει αμέσως πριν ή αμέσως μετά την εμφύτευση των STENT(s) και θα πρέπει να συνεχίζεται για περίπου ένα μήνα (2 δισκία ημερησίως) σε συνδυασμό με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) (100 έως 325 mg ημερησίως).

Παιδιά

Δεν ενδείκνυται, εκτός από εξαιρετικές περιπτώσεις.

Ηλικιωμένα άτομα

Οι βασικές κλινικές μελέτες έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με μέσο όρο ηλικίας 64 ετών. Αν και η φαρμακοκινητική της τικλοπιδίνης μεταβάλλεται στα ηλικιωμένα άτομα, η φαρμακολογική και θεραπευτική δράση στο δοσολογικό σχήμα των 500 mg ημερησίως δεν επηρεάζονται από την ηλικία.

2.7 Υπερδοσολογία - Αντιμετώπιση:

Βασιζόμενοι στις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της τικλοπιδίνης υπάρχει η πιθανότητα αιμορραγίας.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται πλύση στομάχου και λήψη άλλων γενικών υποστηρικτικών μέτρων.

2.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:

Μαζί με τις επιθυμητές ενέργειες, κάθε φάρμακο μπορεί να προκαλέσει και ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Αν και όλες αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν εμφανίζονται πολύ συχνά, όταν εμφανιστούν θα πρέπει να ενημερωθεί ο γιατρός σας, για να σας δώσει τις απαραίτητες οδηγίες.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Λεπτομερείς αιματολογικές εξετάσεις έγιναν σε δύο μεγάλες κλινικές μελέτες επί 2.048 ασθενών με παροδικά ισχαιμικά/αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, που έλαβαν τικλοπιδίνη (πολυκεντρικές ελεγχόμενες κλινικές μελέτες CATS και TASS). Συχνά: Αναφέρθηκε η εμφάνιση ουδετεροπενίας, περιλαμβανομένης της σοβαρής ουδετεροπενίας.

Οι περισσότερες περιπτώσεις σοβαρής ουδετεροπενίας ή ακοκκιοκυτταραιμίας εμφανίζονται τους 3 πρώτους μήνες θεραπείας με τικλοπιδίνη (συνιστάται αιματολογικός έλεγχος). Σε αυτές τις περιπτώσεις το μυελόγραμμα χαρακτηριστικά δείχνει μια ελάττωση των αρχέγονων μυελοκυττάρων.

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί απλασία μυελού των οστών ή πανκυτταροπενία.

●χι συχνά: Περιπτώσεις μεμονωμένης θρομβοπενίας ή σε εξαιρετικές περιπτώσεις συνοδευόμενη από αιμολυτική αναιμία έχουν αναφερθεί με χρήση τικλοπιδίνης.

Υπάρχουν σπάνιες αναφορές θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας (βλ. παράγραφο 2.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Αγγειακές διαταραχές

Αιμορραγικές επιπλοκές, κυρίως μωλωπισμοί ή εκχυμώσεις και επίσταξη είναι δυνατόν να εμφανισθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Έχουν αναφερθεί προ- και μετά- εγχειρητικές αιμορραγίες (βλ. παράγραφο 2.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Η πιο συνηθισμένη είναι η διάρροια και δευτερευόντως η ναυτία. Η διάρροια γενικά είναι ήπια και παροδική, και εμφανίζεται κυρίως κατά τη διάρκεια των 3 πρώτων μηνών της θεραπείας.

Αυτές οι διαταραχές συνήθως εξαφανίζονται μέσα σε 1-2 εβδομάδες χωρίς διακοπή της θεραπείας. Πολύ σπάνιες περιπτώσεις σοβαρής διάρροιας με κολίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της λεμφοκυτταρικής κολίτιδας) έχουν αναφερθεί. Σε περίπτωση σοβαρής και επίμονης διάρροιας συνιστάται η διακοπή της θεραπείας.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Έχουν αναφερθεί συνήθη δερματικά εξανθήματα, κυρίως κηλιδοβλατιδώδη ή κνιδωτικά, συχνά συνοδευόμενα από κνησμό. Γενικά, δερματικά εξανθήματα παρουσιάζονται κατά τους 3 πρώτους μήνες από την έναρξη της θεραπείας και κατά μέσον όρο εντός των πρώτων 11 ημερών. Εάν η θεραπεία διακοπεί τα συμπτώματα εξαφανίζονται εντός ολίγων ημερών. Αυτά τα δερματικά εξανθήματα μπορεί να

γενικευθούν. Έχουν γίνει πολύ σπάνια αναφορές πολύμορφου ερυθήματος, συνδρόμου Stevens Johnson και συνδρόμου Lyell.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Η θεραπεία με τικλοπιδίνη συνοδεύεται από αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Αύξηση (μεμονωμένη ή μη) της αλκαλικής φωσφατάσης και των τρανσαμινασών (συχνότητα εμφάνισης μεγαλύτερη από το διπλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου) έχει παρατηρηθεί και στις δύο ομάδες (τικλοπιδίνη και εικονικό φάρμακο). Η θεραπεία με τικλοπιδίνη συνοδεύεται επίσης με μια μικρή αύξηση της χολερυθρίνης.

Έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά ηπατίτιδας (κυτταρολυτικής ή/και χολοστατικής) στους πρώτους μήνες θεραπείας. Η εξέλιξή τους γενικά ήταν ευνοϊκή για τον ασθενή μετά τη διακοπή της θεραπείας. Παρ' όλα αυτά, πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις με θανατηφόρο έκβαση.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κεραυνοβόλου ηπατίτιδας.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις ανοσολογικών αντιδράσεων με διαφορετικές εκδηλώσεις όπως: αλλεργικές αντιδράσεις, αναφυλαξία, οίδημα Quincke, αρθραλγία, αγγειίτιδα, σύνδρομο λύκου, νεφροπάθεια από υπερευαισθησία, αλλεργική πνευμονοπάθεια, ηωσινοφιλία.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μεμονωμένου πυρετού.

Έρευνες

Η χρόνια αγωγή με τικλοπιδίνη έχει συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων του ορού. Τα επίπεδα της HDL-C, LDL-C, VLDL-C και των τριγλυκεριδίων μπορεί να αυξηθούν σε ποσοστό 8-10% μετά από 1-4 μήνες θεραπείας. Δεν έχει παρατηρηθεί περαιτέρω αύξηση με τη συνέχιση της θεραπείας.

Η σχέση μεταξύ των λιποπρωτεϊνικών κλασμάτων (ειδικά ο λόγος HDL προς LDL) παραμένει αμετάβλητη.

Τα δεδομένα των κλινικών μελετών έχουν δείξει ότι αυτή η δράση δεν εξαρτάται από την ηλικία, το φύλο, την κατανάλωση οινοπνεύματος ή την ύπαρξη διαβήτη και δεν αποτελεί κίνδυνο για το καρδιαγγειακό.

2.9 Τι πρέπει να γνωρίζετε στην περίπτωση που παραλείψετε να πάρετε μία δόση:

Εάν πρέπει να λαμβάνετε το φάρμακο συνεχώς και παραλείψετε μία δόση, θα πρέπει να πάρετε τη δόση αυτή το ταχύτερο δυνατό. Εάν όμως πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση μη λάβετε τη δόση που παραλείψατε, αλλά συνεχίστε κανονικά τη θεραπεία.

Μη διπλασιάζετε τις δόσεις.

2.10 Ημερομηνία λήξης του προϊόντος:

Αναγράφεται στην εξωτερική και εσωτερική συσκευασία.

Μη χρησιμοποιήσετε το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στην εξωτερική συσκευασία.

3. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δεν θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια άλλη πάθηση, χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευθεί το γιατρό σας.
- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανισθεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτηματικά γύρω από τις πληροφορίες που αφορούν το φάρμακο που λαμβάνετε ή χρειάζεστε καλύτερη ενημέρωση για το ιατρικό σας πρόβλημα μη διστάσετε να ζητήσετε τις πληροφορίες αυτές από το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο που σας χορηγήθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.
- Για την ασφάλειά σας και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
- Να μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμάρια του λουτρού, επειδή η ζέστη και η υγρασία μπορεί να αλλοιώσουν το φάρμακο και να το καταστήσουν επιβλαβές για την υγεία σας.
- Για μεγαλύτερη ασφάλεια κρατάτε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά.

4. ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Το φάρμακο αυτό χορηγείται με ιατρική συνταγή.

Τηλέφωνο Κέντρου Δηλητηριάσεων: +30 210 77 93 777

3. Οι δικαιούχοι και αντιπρόσωποι υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου.
4. Κατόπιν των ανωτέρω παύει να ισχύει η εγκύκλιός μας με αρ 41772 / 6-7-2005.

Κοινοποίηση:

**ΕΤ. : SANOFI-AVENTIS AEBE
ΛΕΩΦ.ΣΥΓΓΡΟΥ 348
ΚΤΗΡΙΟ Α' 17674 ΚΑΛΛΙΘΕΑ**

Αποδέκτες για ενέργεια :

2. ΓΕΕΘΑ/ΔΥΓ
Λ. Μεσογείων 136
155 61 Αθήνα
3. Υπ. Εργασίας Απασχόλησης & Κοινωνικής Προστασίας
Γενική Γραμματεία Κοινωνικών Ασφαλίσεων
Δ/ση Ασφάλισης Ασθένειας & Μητρότητας
Σταδίου 29, 101 10 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των Ασφαλιστικών
Ταμείων που παρέχουν Υγειονομική Περιθαλψη)
4. Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο
Πλουτάρχου 3, 106 75 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των
τοπικών Ιατρικών Συλλόγων της χώρας).
5. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Κορούζη 6,
6. Πειραιώς 134 & Αγαθημέρου
118 54 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των
τοπικών Φαρμακευτικών Συλλόγων της χώρας)
7. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Νοσηλευτικών Ιδρυμάτων
Μιχαλακοπούλου 99, 115 27 Αθήνα
8. ΙΚΑ-Φαρμ/κή Υπηρεσία
Αγ.Κων/νου 8, 102 41 Αθήνα
9. ΟΓΑ Κλάδος Φαρμακευτικής Περιθαλψης
Πατησίων 30, 106 77 Αθήνα
10. Οίκος Ναύτου Πειραιώς
Κ.Παλαιολόγου 15
185 35 Πειραιάς
11. Γλαύστωνος 2 & Πατησίων
106 77 Αθήνα
12. Κέντρο Δηλητηριάσεων
Νοσοκομείο Παίδων "Π. & Α. Κυριακού"
115 27 Γουδί Αθήνα
13. ΣΦΕΕ
Λ. Κηφισίας 280 & Αग्रινίου 3
152 32 Χαλάνδρι Αττικής
14. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας
Λάμψα 7, 115 24 Αμπελόκηποι, Αθήνα
- 15.

Η ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΔΥΕΠ

Δρ. Α. ΚΟΥΤΣΟΥΚΗ



Οδός Τατοΐου
18ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας
146 10 Ν. ΕΡΥΘΡΑΙΑ ΑΤΤΙΚΗΣ

16. Δελτίο Αγορανομίας
Πανεπιστημίου 42, 106 79 Αθήνα
17. ΤΕΒΕ – Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Αγ. Κωνσταντίνου 5
103 51 ΑΘΗΝΑ
18. Μη μέλη Συλλόγων
(όπως ο πίνακας)

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ:

1. Δ/ση Αξιολόγησης Προϊόντων
 - α) Τμήμα Αξιολόγησης Φαρμακευτικών Προϊόντων
 - β) Γραμματεία Α' τμήματος Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων
2. Δ/ση Φαρ/κών Μελετών & Έρευνας
3. Δ/ση Δ/κών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Τμήμα Έκδοσης & Κωδ. Αποφάσεων
4. Γραμματεία Δευτεροβάθμιου Επιστημονικού Συμβουλίου

Β/ 2010