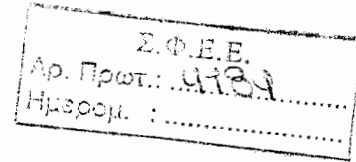




ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός



ΑΘΗΝΑ, 6-7-2005
ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 41772

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

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

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

Έχοντες υπόψη:

- α) Τις διατάξεις του άρθρου 8 της κοινής Υπουργικής Απόφασης Α6/9392/91 "Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων",
- β) Την υπ' αριθμ.: 2044/13-1-2005 Απόφαση Προέδρου ΔΣ/ΕΟΦ (ΦΕΚ.75/24-1-2005) "Περί μεταβίβασης αρμοδιοτήτων στους Διευθυντές του ΕΟΦ",
- γ) Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ. Φ-119/6-5-2005

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

- Α) Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **TICLOPIDINE HYDROCHLORIDE**, ορίζεται ως εξής:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TICLOPIDINE HYDROCHLORIDE

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ticlopidine hydrochloride 250 mg ανά δισκίο

Για τα έκδοχα, βλ. 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 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 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 υποξειών 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, η φαρμακολογική και θεραπευτική δράση στο δοσολογικό σχήμα των 500 mg ημερησίως δεν επηρεάζονται από την ηλικία.

4.3 Αντενδείξεις

Απόλυτες - Αιμορραγική προδιάθεση.

- Οργανικά τραύματα με τάση για αιμορραγία: π.χ γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος κατά την διάρκεια του παροξυσμού, αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά την διάρκεια της οξείας φάσης.
 - Αιματολογικές διαταραχές οι οποίες προκαλούν παράταση του χρόνου ροής.
 - Ιστορικό αλλεργικής προδιάθεσης στην Τικλοπιδίνη.
 - Ιστορικό λευκοπενίας, θρομβοκυτοπενίας και ακοκκιοκυταραιμίας.

Σχετικές

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

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Έχουν παρατηρηθεί αιματολογικές και αιμορραγικές διαταραχές με συνήθως σοβαρές και μερικές φορές θανατηφόρες συνέπειες (βλ. «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 μηστεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.

Ωστόσο στη περίπτωση της ενδοστεφανιαία 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 τις ενδείξεις, τις προφυλάξεις κατά τη χρήση και τις αντενδείξεις όπως αυτές αναφέρονται στην άδεια του προϊόντος.

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/ 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 μέτρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων, μέχρι να επανέλθουν στο φυσιολογικό.

Κλινικός έλεγχος

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

Οι ενδείξεις και τα συμπτώματα που πιθανόν σχετίζονται με ουδετεροπενία (πυρετός, πονόλαιμος, στοματικές εξελκώσεις), θρομβοκυτοπενία 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 τον γιατρό τους αμέσως εάν κάποιο από τα ανωτέρω συμπτώματα ή ενδείξεις εμφανισθούν.

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

Η κλινική διάγνωση της θρομβωτικής θρομβοκυτοπενικής πορφύρας (ΤΤΡ) χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση θρομβοκυτοπενίας, 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 θρομβοκυτοπενικής 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. 4.4 «Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις», και 4.5 «Αλληλεπιδράσεις»). Ωστόσο, σε απολύτως αναγκαίες περιπτώσεις συγχορήγησης ο ασθενής πρέπει να βρίσκεται κάτω από στενή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση (βλ. 4.5 «Αλληλεπιδράσεις»). 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 methylprednisolone i.v., desmopressin 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.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Συνδυασμοί που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και δεν συνιστώνται

ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ (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 σκευασμάτων απαιτείται στενή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση του ασθενούς.

ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ

Αυξάνεται ο κίνδυνος αιμορραγίας (συνέργεια της αντισυγκολλητικής δράσης των αιμοπεταλίων). Εάν είναι απαραίτητη η χορήγηση τέτοιων σκευασμάτων 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 σκευασμάτων απαιτείται στενή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση του ασθενούς. Στην περίπτωση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης STENT(s), βλ. 4.2 «Δοσολογία» και 4.4 «Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες 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 σκευασμάτων απαιτείται στενή κλινική και βιοχημική παρακολούθηση του ασθενούς (INR).

ΗΠΑΡΙΝΕΣ

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

Συνδυασμοί που απαιτούν ειδικές προφυλάξεις

ΘΕΟΦΥΛΛΙΝΗ

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.

ΔΙΓΟΞΙΝΗ

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

ΦΑΙΝΟΒΑΡΒΙΤΑΛΗ

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

ΦΑΙΝΥΤΟΪΝΗ

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η τικλοπιδίνη δεν μεταβάλλει τη σύνδεση της φαινυτοΐνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Ωστόσο η αλληλεπίδραση της τικλοπιδίνης και των μεταβολιτών της με την πρωτεϊνική σύνδεση 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: δεν αναφέρθηκε καμία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η τικλοπιδίνη ενώνεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος με αναστρέψιμο τρόπο (98%) αλλά δεν αντιδρά στην πρωτεϊνική σύνδεση της προπυτολόλης, βασικό φάρμακο που επίσης συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

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

4.6 Κύηση και γαλουχία

Η ασφάλεια του φαρμάκου δεν έχει επιβεβαιωθεί στην εγκυμοσύνη και στο θηλασμό. Μελέτες σε ποντίκια έχουν δείξει ότι το φάρμακο εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Δεν πρέπει να χορηγείται στην εγκυμοσύνη και στο θηλασμό, εκτός εάν κρίνεται απολύτως απαραίτητο.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν εφαρμόζεται.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

• Αιματολογικές

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. Αναφέρθηκε η εμφάνιση ουδετεροπενίας σε ποσοστό 2,4%, το οποίο περιλαμβάνει 0,8% σοβαρή ουδετεροπενία (<450 ουδετερόφιλα/ mm^3)

Σε αυτές τις κλινικές μελέτες, όπως και στις περισσότερες μελέτες φαρμακοεπαγρύπνησης, οι περισσότερες περιπτώσεις σοβαρής ουδετεροπενίας ή ακοκιοκυττάρωσης (<300 ουδετερόφιλα/ mm^3) εμφανίζονται τους 3 πρώτους μήνες θεραπείας με τικλοπιδίνη, και δεν συνοδεύονται από χαρακτηριστικές ενδείξεις λοίμωξης ή άλλα κλινικά συμπτώματα (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 παγκυτοπενία.

Ασυνήθη περιστατικά μεμονωμένης θρομβοκυτοπενίας (< 80.000 / mm^3) έχουν αναφερθεί με χρήση τικλοπιδίνης.

Υπάρχουν σπάνιες αναφορές θρομβωτικής θρομβοκυτοπενικής πορφύρας (βλ. 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση / Κλινικός έλεγχος»)

• Αιμορραγικές

Συνήθεις 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. «Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

• Γαστρεντερικές

Η θεραπεία με τικλοπιδίνη μπορεί να προκαλέσει γαστρεντερικές διαταραχές.

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

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

• Δερματολογικές

Έχουν αναφερθεί συνήθη δερματικά εξανθήματα (πομφώδη ή κνηδωτικά) 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.

- **Ηπατικές**

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

- Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις ανοσολογικών αντιδράσεων με διαφορετικές εκδηλώσεις όπως: αλλεργικές αντιδράσεις, αναφυλαξία, αγγειοοίδημα, αρθραλγία, αγγειίτιδα, σύνδρομο λύκου, υπερευαισθησία, νεφροπάθεια, αλλεργική πνευμονοπάθεια. Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μεμονωμένου πυρετού.

Μεταβολές εργαστηριακών ευρημάτων

Αιματολογικές

Ουδετεροπενία και σπάνια, παγκυτοπενία καθώς επίσης μεμονωμένη θρομβοκυτοπενία ή σε εξαιρετικές περιπτώσεις συνοδευόμενη από αιμολυτική αναιμία, έχουν συσχετισθεί με τη θεραπεία με τικλοπιδίνη.

Ηπατικές

Η θεραπεία με τικλοπιδίνη συνοδεύεται από αύξηση των ηπατικών ενζύμων.

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

Χοληστερόλη

Η χρόνια αγωγή με τικλοπιδίνη έχει συσχετισθεί με αύξηση της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων του ορού.

Τα επίπεδα της HDL-C, LDL-C, VLDL-C και των τριγλυκεριδίων μπορεί να αυξηθούν σε ποσοστό 8%-10% κατά τον πρώτο έως τον τέταρτο μήνα της 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, τη κατανάλωση οινοπνεύματος ή την ύπαρξη διαβήτη και δεν αποτελεί κίνδυνο για το καρδιαγγειακό.

4.9 Υπερδοσολογία

Βασιζόμενοι σε μελέτες που έγιναν σε πειραματόζωα, η υπερδοσολογία μπορεί να προκαλέσει σοβαρές γαστρεντερικές διαταραχές.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η πρόκληση εμέτου, πλύση στομάχου και λήψη υποστηρικτικών μέτρων.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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 απελευθέρωση ορισμένων αιμοπεταλιακών παραγόντων καθώς και παράταση του χρόνου ροής του

αίματος. Το φάρμακο δεν έχει εμφανή *in vitro* δραστικότητα 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 την μέθοδο Ivy, με περιβραχιόνιο υπό πίεση στα 40 mm Hg είναι τουλάχιστον 2 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τις αρχικές τιμές. Η παράταση του χρόνου πήξης του αίματος χωρίς την χρήση περιβραχιονίου είναι λιγότερο εμφανής.

Στους περισσότερους ασθενείς μια εβδομάδα μετά την 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 την χορήγηση της τικλοπιδίνης 250 mg, 2 φορές ημερησίως. Το μέγιστο ανπαιμοπεταλιακό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται 5 έως 8 ημέρες μετά την 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 το 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 είσοδο 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. Ο 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.

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

Τα δισκία θα πρέπει να φυλάσσονται σε θερμοκρασία δωματίου (<25° C) προστατευμένα από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΚΑΤΑΧΩΡΗΣΗΣ ΣΤΟ ΚΟΙΝΟΤΙΚΟ ΜΗΤΡΩΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ**
 - 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
 - 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**
-

- B) Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **TICLOPIDINE HYDROCHLORIDE**, ορίζεται ως εξής:

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ

1. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1.1 Όνομα: TICLOPIDINE HYDROCHLORIDE

1.2 Σύνθεση:

Κάθε δισκίο περιέχει:

Δραστική ουσία : 250 mg Ticlopidine hydrochloride

Έκδοχα :

1.3 Φαρμακοτεχνική μορφή: Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

1.4 Περιεκτικότητα σε δραστική ουσία: Κάθε επικαλυμμένο δισκίο περιέχει 250 mg δραστικής ουσίας.

1.5 Περιγραφή-Συσκευασία: Χαρτονένιο κουτί που φέρει όλες τις υποχρεωτικές πληροφορίες και περιέχει τα συσκευασμένα σε blister δισκία (2 blisters x 10) και οδηγία χρήσεως.

1.6 Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας.

1.7 Υπεύθυνος κυκλοφορίας:

1.8 Παρασκευαστής:

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

2.1 Γενικές πληροφορίες

Το φάρμακο περιέχει τη δραστική ουσία τικλοπιδίνη. Ανήκει σε μία κατηγορία φαρμάκων που λέγονται αντιαιμοπεταλιακά γιατί δρουν πάνω σε ειδικά κύτταρα του αίματος που λέγονται αιμοπετάλια τα οποία συμμετέχουν στη διαδικασία πήξης του αίματος.

2.2 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 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. 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 αλλεργικής προδιάθεσης στην τικλοπιδίνη.
- Ιστορικό λευκοπενίας, θρομβοκυτοπενίας και ακοκκιοκυταραιμίας
- Είστε έγκυος ή θηλάζετε.

2.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

2.4.1 Γενικά

Έχουν παρατηρηθεί αιματολογικές και αιμορραγικές διαταραχές με συνήθως σοβαρές και μερικές φορές θανατηφόρες συνέπειες (βλ. «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 μηστεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Ωστόσο στη περίπτωση της ενδοστεφανιαία 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 τις ενδείξεις, τις προφυλάξεις κατά τη χρήση και τις αντενδείξεις όπως αυτές αναφέρονται στην άδεια του προϊόντος.

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

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

Οι ενδείξεις και τα συμπτώματα που πιθανόν σχετίζονται με ουδετεροπενία (πυρετός, πονόλαιμος, στοματικές εξελκώσεις), θρομβοκυτοπενία 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 συμβουλευούνται να διακόπτουν το φάρμακο και να ειδοποιούν τον γιατρό τους αμέσως εάν κάποιο από τα ανωτέρω συμπτώματα ή ενδείξεις εμφανισθούν.

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

Η κλινική διάγνωση της θρομβωτικής θρομβοκυτοπενικής πορφύρας (TTP) χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση θρομβοκυτοπενίας, 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 θρομβοκυτοπενικής 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. 4.4 «Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις», και 4.5 «Αλληλεπιδράσεις»). Ωστόσο, σε απολύτως αναγκαίες περιπτώσεις συγχορήγησης ο ασθενής πρέπει να βρίσκεται κάτω από στενή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση (βλ. 4.5 «Αλληλεπιδράσεις»). 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 methylprednisolone i.v., desmopressin 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 ότι και για τους ενήλικες

2.4.3 Κύηση: Η ασφάλεια του φαρμάκου δεν έχει επιβεβαιωθεί στην εγκυμοσύνη.

2.4.4 Γαλουχία: Αν θηλάζετε μην πάρετε Ticlopidine, διότι 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 φάρμακα ή ουσίες

Πριν πάρετε το φάρμακο πρέπει να έχετε ενημερώσει το γιατρό σας για κάθε άλλο φάρμακο που τυχόν παίρνετε.

Συνδυασμοί που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και δεν συνιστώνται

ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ (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 σκευασμάτων απαιτείται στενή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση του ασθενούς.

ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ

Αυξάνεται ο κίνδυνος αιμορραγίας (συνέργεια της αντισυγκολλητικής δράσης των αιμοπεταλίων). Εάν είναι απαραίτητη η χορήγηση τέτοιων σκευασμάτων 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 σκευασμάτων απαιτείται στενή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση του ασθενούς. Στην περίπτωση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης STENT(s), βλ. 4.2 «Δοσολογία» και 4.4 «Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες 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 σκευασμάτων απαιτείται στενή κλινική και βιοχημική παρακολούθηση του ασθενούς (INR).

ΗΠΑΡΙΝΕΣ

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

Συνδυασμοί που απαιτούν ειδικές προφυλάξεις

ΘΕΟΦΥΛΛΙΝΗ

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.

ΔΙΓΟΞΙΝΗ

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

ΦΑΙΝΟΒΑΡΒΙΤΑΛΗ

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

ΦΑΙΝΥΤΟΪΝΗ

Μελέτες in vitro έδειξαν ότι η τικλοπιδίνη δεν μεταβάλλει τη σύνδεση της φαινυτοΐνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Ωστόσο η αλληλεπίδραση της τικλοπιδίνης και των μεταβολιτών της με την πρωτεϊνική σύνδεση 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: δεν αναφέρθηκε καμία κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.

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

2.6 Δοσολογία & 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

Η υπερδοσολογία μπορεί να προκαλέσει σοβαρές γαστρεντερικές διαταραχές.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η πρόκληση εμετού, πλύση στομάχου και λήψη υποστηρικτικών μέτρων.

2.8 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 δυνατόν. Εάν όμως πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση μη λάβετε τη δόση που παραλείψατε, αλλά συνεχίστε κανονικά την θεραπεία.

Μην διπλασιάζετε τις δόσεις.

2.9 Ανεπιθύμητες ενέργειες

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

- **Αιματολογικές**

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. Αναφέρθηκε η εμφάνιση ουδετεροπενίας σε ποσοστό 2,4%, το οποίο περιλαμβάνει 0,8% σοβαρή ουδετεροπενία (<450 ουδετερόφιλα/mm³)

Σε αυτές τις κλινικές μελέτες, όπως και στις περισσότερες μελέτες φαρμακοεπαγρύπνησης, οι περισσότερες περιπτώσεις σοβαρής ουδετεροπενίας ή ακοκιοκυττάρωσης (<300 ουδετερόφιλα/mm³) εμφανίζονται τους 3 πρώτους μήνες θεραπείας με τικλοπιδίνη, και δεν συνοδεύονται από χαρακτηριστικές ενδείξεις λοίμωξης ή άλλα κλινικά συμπτώματα (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 παγκυτοπενία.

Ασυνήθη περιστατικά μεμονωμένης θρομβοκυτοπενίας (< 80.000 / mm³) έχουν αναφερθεί με χρήση τικλοπιδίνης.

Υπάρχουν σπάνιες αναφορές θρομβωτικής θρομβοκυτοπενικής πορφύρας (βλ. 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση / Κλινικός έλεγχος»)

- **Αιμορραγικές**

Συνήθεις 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. «Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

- **Γαστρεντερικές**

Η θεραπεία με τικλοπιδίνη μπορεί να προκαλέσει γαστρεντερικές διαταραχές.

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

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

- **Δερματολογικές**

Έχουν αναφερθεί συνήθη δερματικά εξανθήματα (πομφώδη ή κνηδωτικά) 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.

- **Ηπατικές**

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

- Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις ανοσολογικών αντιδράσεων με διαφορετικές εκδηλώσεις όπως: αλλεργικές αντιδράσεις, αναφυλαξία, αγγειοοίδημα, αρθραλγία, αγγειίτιδα, σύνδρομο λύκου, υπερευαισθησία, νεφροπάθεια, αλλεργική πνευμονοπάθεια. Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μεμονωμένου πυρετού.

Μεταβολές εργαστηριακών ευρημάτων

Αιματολογικές

Ουδετεροπενία και σπάνια, παγκυτοπενία καθώς επίσης μεμονωμένη θρομβοκυτοπενία ή σε εξαιρετικές περιπτώσεις συνοδευόμενη από αιμολυτική αναιμία, έχουν συσχετισθεί με τη θεραπεία με τικλοπιδίνη.

Ηπατικές

Η θεραπεία με τικλοπιδίνη συνοδεύεται από αύξηση των ηπατικών ενζύμων.

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

Χοληστερόλη

Η χρόνια αγωγή με τικλοπιδίνη έχει συσχετισθεί με αύξηση της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων του ορού.

Τα επίπεδα της HDL-C, LDL-C, VLDL-C και των τριγλυκεριδίων μπορεί να αυξηθούν σε ποσοστό 8%-10% κατά τον πρώτο έως τον τέταρτο μήνα της 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, τη κατανάλωση οινόπνευματος ή την ύπαρξη διαβήτη και δεν αποτελεί κίνδυνο για το καρδιαγγειακό.

2.10 Ημερομηνία λήξης του προϊόντος

Αναγράφεται στην εξωτερική και εσωτερική συσκευασία.

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

2.11 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

Τα δισκία πρέπει να φυλάσσονται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (<25°C), προστατευμένα από την υγρασία.

2.12 Ημερομηνία τελευταίας θεώρησης του φύλλου οδηγιών

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, διότι η ζέστη και η υγρασία μπορεί να αλλοιώσουν το φάρμακο και να το καταστήσουν επιβλαβές για την υγεία σας.
- Να μην κρατάτε φάρμακα που δεν τα χρειάζεστε πλέον ή που έχουν ήδη λήξει.
- Για μεγαλύτερη ασφάλεια κρατάτε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά.

4. ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Το φάρμακο αυτό χορηγείται με ιατρική συνταγή.

Γ) Οι δικαιούχοι και αντιπρόσωποι υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου

Δ) Κατόπιν των ανωτέρω παύει να ισχύει η εγκύκλιός μας με αρ. 41129/5-8-2003

Κοινοποίηση:

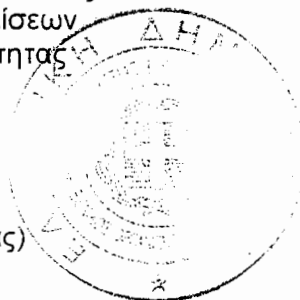
Ετ. : SANOFI-SYNTHELABO AE
1^ο χλμ. Λ. ΠΑΙΑΝΙΑΣ-ΜΑΡΚΟΠΟΥΛΟΥ
190 02 ΠΑΙΑΝΙΑ ΑΤΤΙΚΗΣ

Η ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΔΥΕΠ

Αποδέκτες για ενέργεια :

1. Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης
Δ/ση Φαρμάκων & Φαρμακείων
Αριστοτέλους 17, 101 87 Αθήνα
2. Υπ. Απασχόλησης & Κοινωνικής Προστασίας
Γενική Γραμματεία Κοινωνικών Ασφαλίσεων
Δ/ση Ασφάλισης Ασθένειας & Μητρότητας
Σταδίου 29, 101 10 Αθήνα
3. Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο
Πλουτάρχου 3, 106 75 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωση των
τοπικών Ιατρικών Συλλόγων της χώρας)

Δρ. Α. ΚΟΥΤΣΟΥΚΗ



ΘΕΩΡΗΘΗΚΕ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΓΚΥΚΛΙΟΝ
ΤΗΣ ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑΣ ΔΥΕΠ
ΤΗΣ 11/10/2003

ΚΩΣΤΟΒΟΥΛΑΟΥ ΕΛΣΚΕ