

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TİCLOCARD 250 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tiklopidin hidroklorür 250 mg

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için bkz. 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaza yakın renkte iki yüzü bombeli yuvarlak film tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Ateroskleroza bağlı olarak ilk defa serebral iskemik atak geçiren hastalarda inme, miyokard infarktüsü ve vasküler nedenli ölüm gibi arteriyel trombotik komplikasyonların önlenmesi.
- İntermitan klodikasyon teşhisi konmuş ve alt ekstremiteleri etkileyen ve kronik arteriyosklerozis obliteransı bulunan hastalarda özellikle koroner arterlere ait ciddi iskemik olayların önlenmesi.
- Kronik hemodiyaliz uygulanan hastalardaki, arterio-venöz fistüllerin tekrarlayıcı trombozlarının önlenmesi.
- Koroner damarların içine yerleştirilen protezlerdeki (stent) subakut trombozların önlenmesi

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler:

- Ortalama günlük doz iki tablettir, sabah akşam yemeklerle birlikte ağız yolundan birer tablet alınmalıdır.

- Koroner stent uygulaması yapılacak vakalarda tedavi, implantasyonun yapılacağı gün veya hemen öncesinde başlatılmalıdır ve günde 2 tablet (500 mg) dozunda ve aspirin ile (günde 100-325 mg) kombine olarak bir ay süreyle devam ettirilmelidir. Daha sonra tedavi sadece aspirin ile sürdürülecektir (günde 75-100 mg; maksimum doz 300-325 mg). İmplantasyon sonrasında subakut oklüzyonların önlenmesi durumlarında tedavi, implantasyonun hemen öncesi veya hemen sonrasında başlatılmalıdır ve aspirin ile 1 ay tedaviye devam edilmelidir.

Uygulama şekli:

TİCLOCARD erişkinlerde oral yoldan kullanılır. Tabletler sabah ve akşam yemeklerle beraber bir bardak su ile yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanım tecrübesi sınırlıdır. Böbrek yetmezliğinde, plazma klerensinde azalma, EAA (Eğrinin Altında Kalan Alan) değerlerinde artış ve kanama sürelerinde uzama ortaya çıkabilir. Kontrollü klinik çalışmalarda, hafif böbrek yetmezliği ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/dak) bir sorun olmamıştır; daha ileri derecedeki böbrek yetmezliklerinde ($Cl_{cr} = 20-50$ ml/dak) doz ayarlaması ile ilgili herhangi bir tecrübe yoktur. Bununla birlikte, böbrek yetmezliği olan hastalarda, hemorajik ya da hematopoitik problemler ortaya çıkarsa, tiklopidin dozunun azaltılması veya tiklopidin tedavisinin kesilmesi gerekebilir.

Karaciğer yetmezliği

Tiklopidin büyük ölçüde karaciğerde metabolize olduğu için, karaciğer fonksiyonu bozulmuş hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Hepatit ve sarılık gelişirse, tedavi durdurulmalıdır ve karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Kanama diyatezi olabilen karaciğer hastalarındaki sınırlı deneyimden dolayı TİCLOCARD kullanımını tavsiye edilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalarda güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

Geriatrik popülasyon

Tiklopidin ile ilgili temel klinik araştırmalar, yaş ortalaması 64 olan hasta popülasyonunda yürütülmüştür. Tiklopidinin farmakokinetik özellikleri yaşlılarda değişikliğe uğrar; ancak günlük 500 mg'lık dozun farmakolojik ve tedavi edici etkililiği yaştan bağımsızdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Kanama diyatezi
- Kanamaya meyilli organik lezyonlar: aktif peptik ülser veya akut fazdaki kanamalı serebrovasküler hadiseler
- Kanama zamanında uzamaya neden olan kan hastalıkları
- Tiklopidine veya içerdiği yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık hikayesi
- Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalar
- Lökopeni, nötropeni, trombositopeni, agranülositoz, TTP (trombotik trombositopenik purpura) ve aplastik anemi öyküsü olanlar

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyarılar:

- Tiklopidin hematolojik ve hemorajik tabiatlı istenmeyen etkilere neden olabilir. Bu etkiler ciddi olabilir ve bazen ölümcül sonuçlara yol açabilir (bkz. bölüm 4.8).
- Hematolojik bozukluklar genellikle beyaz kan hücreleriyle ilgilidir.
- Vakaların çoğunda bu bozukluklar, tedavinin ilk üç ayı içinde meydana gelir.
- Bazı vakalar (ağır nötropeni, agranülositoz) ciddi olabilir ve ölümlerle sonuçlanabilir.

Bu ciddi istenmeyen etkiler en çok şu durumlarla ilişkili olarak meydana gelebilmektedir:

- Hastanın, tedavinin izlenmesi için yeterince uyunc göstermemesi, istenmeyen etkilerin teşhis edilmesinde ve uygun tedavi önlemlerinin alınmasında gecikme
- Aspirin ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların, antikoagülanların veya antiplatelet ajanların birlikte kullanımı. Bununla beraber stent implantasyonu durumlarında tiklopidin, implantasyon işleminden sonra bir ay süreyle asetilsalisilik asit (günde 100–325 mg) ile kombine edilmelidir.

Ruhsatlı endikasyonda kullanılması, özel kullanım uyarılarına ve kontrendikasyonlarına harfiyen uyulması gerekir.

Önlemler:

- Hematolojik takip:

Tedavinin başlangıcında trombositleri de içeren tam kan sayımı yapılmalıdır, tiklopidin tedavisinin sürdürüldüğü daha sonraki ilk üç ayda bu tetkik, her iki haftada bir

tekrarlanmalıdır. Tiklopidin tedavisi ilk üç ay içinde kesilirse, tiklopidinin kesilmesinden sonraki 15 gün içinde bu sayımlar tekrarlanmalıdır.

Nötropeni (<1500 nötrofil/mm³) veya trombositopeni ($<100\ 000$ trombosit/mm³) olması halinde tedaviye son verilmelidir ve sonuçlar normale dönene kadar tam kan sayımı izlenmelidir.

– Klinik takip:

Tüm hastalar özellikle tedavinin ilk üç ayı içinde, advers ilaç etkilerinin klinik bulgu ve belirtileri yönünden dikkatle izlenmelidir.

Muhtemelen nötropeniye (ateş, boğaz ağrısı, ağız boşluğunda yaralar), trombositopeniye ve/veya anormal hemostaza (uzamış veya alışılmadık kanama, morarma, purpura, koyu renkli dışkı yapma) ve hepatite (sarılık, koyu renkte idrar, açık renkte dışkı yapma da dahil olmak üzere) bağlı olabilecek belirti ve bulgular hastaya anlatılmalıdır.

Tüm hastalar yukarıdaki belirti ve bulguların oluşması halinde ilacı kesmeleri ve derhal hekime başvurmaları konusunda uyarılmalıdır. Tedaviye tekrar başlama kararı ancak klinik ve laboratuvar bulgularına göre alınmalıdır.

Trombositopeni, hemolitik anemi, nörolojik semptomlar, renal fonksiyon bozukluğu ve ateş gibi belirtilerin saptanması durumunda trombotik trombositopenik purpura (TTP) düşünülmelidir.

TTP ani başlayabilir. Vakaların çoğu, tedavi başlangıcının ilk 8 haftası içinde ortaya çıkar. Ölümle sonuçlanma riski nedeniyle, TTP'den şüphelenilmesi durumunda danışmanlık uzman bir tıbbi ekibe yönlendirilmelidir.

Plazmaferezle tedavinin prognozu iyileştirdiği bildirilmiştir.

Ciddi ishal gelişmesi durumunda tedavi sonlandırılmalıdır.

Tiyenopiridinler arasında çapraz-reaksiyon:

Tiyenopiridinler arasında çapraz reaktivite bildirildiğinden, hastaların başka bir tiyenopiridine (örneğin tiklopidin, prasugrel) karşı aşırı duyarlılık öyküsü olup olmadığı değerlendirilmelidir

(bkz bölüm 4.8). Tiyenopiridinler hafiften şiddetliye kadar değişebilen alerjik reaksiyonlara (döküntü, anjiyoödem veya trombositopeni ve nötropeni gibi hematolojik reaksiyonlar) neden olabilirler. Daha önce bir tiyenopiridine karşı alerjik reaksiyon ve/veya hematolojik reaksiyon gelişen hastalarda, bir başka tiyenopiridine karşı aynı veya farklı bir reaksiyonun gelişme riski daha yüksektir. Çapraz reaktivite açısından takip önerilir.

– Hemostaz takibi

Tiklopidin kanama riski yüksek olan hastalarda, dikkatli kullanılmalıdır.

İlaç, heparinler, oral antikoagülanlar ve antiplatelet ilaçlarla birlikte verilmemelidir (bkz. bölüm 4.5). Buna rağmen birlikte kullanımın gerektiği istisnai vakalarda yakın klinik ve laboratuvar takibi gereklidir.

Eğer hasta elektif bir ameliyat geçirecekse, ameliyattan en az 10 gün önce tiklopidin tedavisi kesilmelidir.

Acil ameliyat halinde, kanama riskini azaltmak ve uzamış kanama zamanındaki uzamayı sınırlandırmak için aşağıdaki 3 önlemden birinin veya tümünün uygulanması önerilmektedir:

- *i.v.* olarak 0,5-1 mg/kg metilprednizolon (bu uygulama tekrarlanabilir)
- 0,2–0,4 mikrog/kg dozda dezmpressin
- Konsantre trombosit ünitesi şeklinde taze trombosit transfüzyonu

Tiklopidin karaciğerde yüksek oranda metabolize olduğundan:

- Bu ilaç karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
- Karaciğer fonksiyon bozukluğundan şüphelenilirse, karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır.
- Eğer hepatit veya sarılık oluşursa tedavinin kesilmesi gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aspirin ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), tiklopidin ve klopidogrel, tirofiban, eptifibatid, absiximab ve iloprost gibi çeşitli maddeler anti-platelet özellik taşıdıkları için bu ilaçla etkileşim gösterebilirler. Trombosit agregasyon inhibitörü olan birçok ilacın birlikte kullanımı ve benzer şekilde bunların heparin, oral antikoagülanlar ve trombolitiklerle ilişkisi nedeniyle, kanama riski büyük ölçüde artabilir. Eğer asetilsalisilik asit

ile kombinasyon yapmak zorunda kalırsa, klinik ve biyolojik takip düzenli olarak sürdürülmelidir.

Hemoraji riskini arttıran kombinasyonlar:

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar:

Trombosit agregasyonunu engelleyici etkinin artması ve steroid olmayan antiinflamatuvarların gastroduodenal mukoza membranı üzerindeki etkisi nedeniyle hemorajik riskin artması. Eğer bu ilaçların kullanılması gerekiyorsa yakın klinik takip gerekir.

Antitrombosit ilaçlar:

Trombositlerin agregasyonunu engelleyici etkinin artması nedeniyle hemorajik riskin artması. Eğer bu ilaçların kullanılması gerekiyorsa, yakın klinik takip gerekir.

Salisilat türevleri:

Trombosit agregasyonunu engelleyici etkinin artması ve salisilik asit türevlerinin gastroduodenal mukoza membranı üzerine etkisi nedeniyle hemorajik riskin artması. Eğer bu ilaçların kullanılması gerekiyorsa, yakın klinik takip gerekir. Stent implantasyonu yapılacak vakalarda kullanımla ilgili olarak bölüm 4.4.'e bakınız.

Oral antikoagülanlar:

Antikoagülan etki ile trombosit agregasyonunu engelleyici etkinin birleşmesi nedeniyle hemorajik riskin artması. Eğer bu ilaçların kullanılması gerekiyorsa, yakın klinik takip ve biyolojik testlerle (INR) izlem gerekir.

Heparinler:

Antikoagülan etki ile trombosit agregasyonunu engelleyici etkinin birleşmesi nedeniyle hemorajik riskin artması. Eğer bu ilaçların kullanılması gerekiyorsa, yakın klinik takip ve biyolojik testlerle (aPTT) izlem gerekir.

Özel önlemler gerektiren kombinasyonlar:

Teofilin

Teofilinin plazma klerensinin azalmasına bağlı olarak, teofilinin plazma düzeylerinde artış görülebilir ve teofilin doz aşımı riski ortaya çıkabilir. Klinik takip gerekir ve ihtiyaç

duyulduğunda plazma teofilin düzeylerinin izlenmesi gerekebilir. Tiklopidin tedavisi sırasında ve sonrasında teofilin dozunun ayarlanması gereklidir.

Digoksin

Tiklopidin ile birlikte digoksin kullanılması, plazma digoksin düzeyinde hafif bir düşüşe (yaklaşık %15) neden olabilir. Bu durum digoksinin terapötik etkililiğini etkilemez.

Fenobarbital

Sağlıklı gönüllülerde, kronik fenobarbital kullanımı, tiklopidinin trombosit agregasyonunu inhibe edici etkisini değiştirmemiştir.

Fenitoin

In vitro çalışmalar, tiklopidinin fenitoinin plazma proteinlerine bağlanmasını değiştirmedini göstermiştir. Ancak tiklopidin ve metabolitlerinin proteinlere bağlanma yönünden etkileşimleri *in vivo* olarak araştırılmamıştır. Nadiren de olsa tiklopidin ile birlikte kullanıldığında fenitoin düzeylerinin arttığı ve fenitoin toksisitesi görüldüğünü bildiren raporlar bulunmaktadır. Bu ilaç tiklopidin ile birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır ve fenitoinin kandaki konsantrasyonunun tekrar ölçülmesi yararlı olabilir.

Diğer kombine tedaviler:

Klinik çalışmalarda tiklopidin beta blokerlerle, kalsiyum kanal blokerleriyle ve diüretiklerle birlikte uygulanmıştır ve klinik açıdan önem taşıyan hiçbir advers etkileşim bildirilmemiştir.

In vitro çalışmalar tiklopidinin %98 oranında plazma proteinlerine bağlandığını; ancak, propranolol gibi proteinlere yüksek oranda bağlanan ilaçlarla, plazma proteinlerine bağlanma açısından etkileşmediğini göstermektedir.

Çok nadir durumlarda, tiklopidin ve siklosporinin kombine olarak kullanılması halinde siklosporinin kan düzeylerinde düşme olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, kombine kullanım esnasında siklosporinin dozu yükseltilmeli ancak kan düzeyi de takip edilmelidir.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Farelerde (200 mg/kg/gün'e kadar olan dozlar, 400 mg/kg/gün'e kadar olan dozlar) ve tavşanlarda (200 mg/kg/gün'e kadar olan dozlar) teratoloji çalışmaları yapılmıştır. Farelerde 200 mg/kg, 400 mg/kg dozları, tavşanlarda 100 mg/kg dozları fetüste ve annede toksisiteye yol açmıştır, bununla birlikte tiklopidinin teratojenik potansiyeli olduğuna dair bir kanıt yoktur.

Tiklopidin için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin yeterli ve iyi kontrollü çalışmalardan sağlanan klinik veri mevcut değildir. İnsanlara yönelik potansiyel riski bilinmemektedir. Tiklopidinin gebe kadınlarda güvenliliği kanıtlanmamıştır. Tiklopidin mutlak bir gereklilik olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Tiklopidinin insan ya da hayvan sütü ile atıldığına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Sıçanlarda yapılan çalışmalar tiklopidinin anne sütüne geçtiğini göstermiştir. Tiklopidinin süt ile atılmasına yönelik fizikokimyasal ve eldeki farmakodinamik/toksikolojik veriler nedeniyle memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Tiklopidinin süt veren kadınlarda güvenliliği belirlenememiştir. Mutlak bir endikasyon olmadıkça, tiklopidin emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Tiklopidin *in vivo* fare spermatozoid morfoloji testinde mutajenik etki göstermemiştir. Erkek ve dişi sıçanlarda, 400 mg/kg/gün'e kadar olan oral dozlarda tiklopidinin fertilite üzerine etkisi olmadığı bulunmuştur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TİCLOCARD'ın baş dönmesi gibi istenmeyen etkileri, araç ve makine kullanma yeteneğini olumsuz yönde etkileyebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası yapılan araştırmalarda rapor edilen advers etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre listelenmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Serebrovasküler hastalığı (TIA/felç) olan ve tiklopidin ile tedavi edilen 2048 hastada yürütülen, büyük ölçekli iki klinik araştırmada (CATS ve TASS olarak bilinen çok merkezli kontrollü araştırmalar) kan hücreleri sayımı yakından takip edilmiştir ve aşağıdaki etkiler rapor edilmiştir. (bkz. Bölüm 4.4).

Yaygın:

Ciddi nötropeni de içeren nötropeni

Vakaların çoğunda ciddi nötropeni veya agranülositoz, tiklopidin tedavisinin ilk 3 ayı içinde gelişmiştir (Bu nedenle kan sayımı takibine ihtiyaç vardır). Bu gibi vakalarda kemik iliğinde tipik olarak miyeloid prekürsör hücrelerinde bir azalma görülmüştür.

Yaygın olmayan:

İzole trombositopeni veya hemolitik anemi ile birlikte trombositopeni

Seyrek:

Kemik iliği aplazisi, pansitopeni, trombotik trombositopenik purpura (TTP) (Bkz. Bölüm 4.4)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek:

Değişik şekillerde kendini gösteren immünolojik reaksiyon vakaları; örneğin, alerjik reaksiyonlar, anafilaksi, Quincke ödemi, artralji, vaskülit, lupus sendromu, bazen böbrek yetmezliğine neden olabilen hipersensitivite nefropatisi, alerjik pnömopati, eozinofili

Bilinmiyor:

Tiyenopiridinler (örn. klopidogrel, prasugrel) arasında çapraz ilaç aşırı duyarlılığı.

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor:

Baş ağrısı, baş dönmesi ve periferik nöropati

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor:

Başta deride çürük oluşması, morluk oluşması veya burun kanaması (epistaksis) olmak üzere, ancak bunlarla sınırlı olmayan hemorajik komplikasyonlar, operasyon sırasında ve sonrasında kanama (bkz. bölüm 4.4), intraserebral kanama, hematüri ve konjunktiva kanaması.

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın:

İshal, bulantı

İshal genellikle hafif şiddette ve geçicidir, daha ziyade tedavinin ilk 3 ayı içinde meydana gelir. Bu rahatsızlıklar tedavinin kesilmesine ihtiyaç duyulmadan genellikle 1-2 hafta içinde düzelir.

Çok seyrek:

Kolit ile birlikte ciddi ishal (lenfositik kolit de dahil)

Eğer istenmeyen etki ciddi ve inatçı ise, tedavinin kesilmesi gerekir.

Bilinmiyor:

Gastroduodenal ülser

Hepato-biliyer hastalıklar

Bilinmiyor:

Karaciğer enzimlerinde yükselme

Gerek tiklopidin gerek plasebo alan grupta, alkalin fosfatazlarda ve transaminazlarda yükselme görülmüştür (normalin üst sınırının iki katından daha yüksek) (bkz. Bölüm 4.4).

Tiklopidin tedavisine aynı zamanda bilirubin seviyesinde hafif bir artış eşlik etmiştir.

Seyrek:

Tedavinin ilk aylarında hepatit (sitolitik ve/veya kolestatik)

Tedavi kesildikten sonra hepatitin seyri genellikle olumludur.

Çok seyrek:

Ölümlü sonuçlanan hepatit, fulminant hepatit vakaları

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Çok seyrek:

Eritema multiforme, Stevens Johnson sendromu ve Lyell sendromu vakaları

Bilinmiyor:

Özellikle makülopapüler veya ürtikeriyal tarzda olmak deri döküntüleri, sıklıkla beraberinde kaşıntı, ekzfoliyatif dermatit

Genel olarak deri döküntüleri tedavinin ilk 3 ayı içinde meydana gelmiştir, ortalama olarak tedavinin başlamasından sonra 11. günde ortaya çıkmıştır. Eğer tedavi kesilirse, semptomlar birkaç gün içinde kendiliğinden düzelmektedir. Bu deri döküntüleri yaygın olabilmektedir.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok seyrek:

İzole ateş yükselmesi

Araştırmalar

Kronik tiklopidin tedavisi serum kolesterol ve trigliserid seviyelerinde artış ile ilişkilidir. Serum HDL-K, LDL-K, VLDL-K ve trigliserid seviyeleri 1-4 aylık tedaviden sonra %8-10 oranında artış gösterebilir. Tedavi sürdürüldüğünde daha ileri bir artış görülmemektedir. Lipoprotein alt fraksiyonlarının oranları (özellikle HDL'nin LDL'ye oranı) değişmeden kalmaktadır. Klinik araştırmalardan elde edilen veriler bu etkinin yaş, cinsiyet, alkol kullanımı, diyabet gibi özelliklere bağlı olmadığını ve kardiyovasküler risk üstüde herhangi bir etkisinin bulunmadığını göstermiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Tiklopidinin farmakodinamik özelliklerine dayanarak, kanama riski beklenebilir.

Hayvanlar üzerindeki çalışmalarda doz aşımı halinde ağır gastrointestinal tahammülsüzlük görülmüştür. Yaşamsal bulguların ve hemostazın dikkatle takip edilmesi (kanama zamanı ölçümleriyle) gerekir. Doz aşımı halinde kusturma, mide lavajı yapılmalı ve diğer genel destekleyici önlemler alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anti-trombotik ajanlar/Trombosit agregasyonu inhibitörleri (heparin hariç)

ATC kodu: B01AC05

Tiklopidin bir trombosit agregasyonu inhibitörüdür. Doza bağlı olarak trombosit agregasyonunu ve trombosit faktörlerinin serbestleşmesini inhibe eder ve kanama zamanını uzatır. Bu aktivitesi *in vitro* koşullarda belirgin değildir ve sadece *in vivo* olarak aktiftir. Buna karşın dolaşımdaki aktif bir metaboliti tespit edilmemiştir.

Etki mekanizması

Tiklopidin, fibrinojenin ADP etkisiyle trombosit membranına bağlanmasını inhibe ederek, trombosit agregasyonunu engeller. Asetilsalisilik asidin (aspirin) tersine, siklooksijenaz inhibisyonuna neden olmaz. Etki mekanizmasında trombositlerdeki siklik AMP'nin herhangi bir rol oynadığı tespit edilmemiştir. Kanama zamanı (IVY metodu ile tansiyon aleti 40 mm Hg basınca şişirilerek ölçüldüğünde) başlangıçtaki değerinin iki katından daha fazla uzamaktadır. Tansiyon aleti kullanılmadan ölçüldüğünde, kanama zamanındaki uzama daha önemsiz olmaktadır. Tedavinin bitiminde hastaların çoğunda, kanama zamanı ve diğer trombosit fonksiyon testleri bir hafta içinde normale dönmektedir. Günde iki kez uygulanan tiklopidin ile iki gün içinde trombosit agregasyonu inhibisyonu görülür. Günde iki kez 250 mg tiklopidin uygulamasıyla maksimum anti-platelet etkisi, 5-8 gün içinde elde edilir.

Tiklopidin terapötik dozlarda, ADP ile oluşan trombosit agregasyonunu (2,5 mikromol/l) %50-70 oranında inhibe eder. Daha düşük dozlar ile, trombosit agregasyonu inhibisyonu üstünde orantılı bir şekilde daha azalmış etki görülür.

Klinik Çalışmalar

Tiklopidinin vasküler olay riski üzerindeki etkisi çok sayıda kör, kontrollü çalışmada araştırılmıştır.

Kuzey Amerika'da yapılan çift-kör, randomize bir klinik araştırmada (TASS) transient iskemik atak (TIA) veya minör felç şeklinde serebral bir iskemik olay geçiren 3069 hastaya, tiklopidin veya aspirin (günde 1300 mg) verilmiştir ve hastalar ortalama üç yıl (en az 2 en fazla 5 yıl) süreyle izlenmiştir. Tiklopidin çalışma süresince ölümcül veya ölümcül olmayan inme riskini aspirine kıyasla %27 oranında (p=0,011) azaltmıştır. İnme riskinin en yüksek

olduğu ilk yıl içinde, inme riskinde aspirine kıyasla azalma oranı %48'dir. Azalma oranı kadınlarda ve erkeklerde benzerdir.

Tiklopidin ile tedavi edilen grupta araştırma süresince aşağıdaki hususlarda anlamlı bir azalma görülmüştür:

- Ölümcül-olmayan iskemik serebrovasküler olayların sayısı ve/veya bütün nedenlere bağlı mortalite sayısı (birleştirilmiş primer sonlanım noktası)
- Ölümcül olan ve olmayan iskemik serebrovasküler olayların sayısı (birleştirilmiş sekonder sonlanım noktası)

Tiklopidin ve plasebonun karşılaştırıldığı bir çalışmada (The Canadian American Ticlopidine Study - CATS), daha önce aterotrombotik inme geçiren 1073 hasta 3 yıl süreyle tedavi edilmiştir. Tiklopidin inme riskini plaseboya kıyasla %34 oranında azaltmıştır (p=0,017). İlk yılda, ölümcül ve ölümcül olmayan inme riskinde plaseboya kıyasla saptanan azalma %33'tür.

Tiklopidin ile plasebonun kıyaslandığı bir başka çalışmaya (The Swedish Ticlopidine Multicentre Study, STIMS), intermitent klodikasyonu olan 687 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya girişten son değerlendirmeye kadar ortalama hasta gözlem süresi 5,6 yıldır. Tiklopidin toplam mortaliteyi %29 oranında (p=0,015) azaltmıştır. Ölümcül veya ölümcül olmayan kardiyovasküler ve serebrovasküler olay insidansı %41 oranında azalmıştır (p=0,007).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Tiklopidinin tek bir standart dozu (250 mg), oral yoldan uygulandıktan sonra emilim hızla gerçekleşir ve doruk plazma konsantrasyonuna 2 saat içinde ulaşılır. Gastrointestinal kanaldan emilimi tama yakındır (>%80). Tiklopidinin biyoyararlanımı yemeklerden sonra alındığında en uygun düzeydedir.

Dağılım:

Tiklopidin hidroklorür serum albumini ve lipoproteinler başta olmak üzere reversibl olarak plazma proteinlerine bağlanır (%98). Albumin ve lipoproteinlere bağlanma yüksek

konsantrasyon aralığı üstünde doymamıştır. Tiklopidin ayrıca terapötik konsantrasyon düzeylerinde, α_1 -asit glikoproteine bağlanma oranı %15 veya altındadır.

Biyotransformasyon:

Tiklopidin hidroklorür büyük oranda karaciğerde metabolize olur.

Eliminasyon:

Radyoaktif olarak işaretlenmiş tiklopidinin oral yoldan alınmasından sonra, radyoaktivitenin %50-60'ı idrarda, %23-30'u feçeste bulunmuştur. Terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 30-50 saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Günde iki defa 250 mg tiklopidin dozuyla 7-10 günlük tedaviden sonra plazma düzeyleri kararlı duruma ulaşır. Ancak trombosit agregasyonunun inhibisyonu ile ilacın plazmadaki konsantrasyonu arasında karşılıklı bir ilişki (korelasyon) yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılarda farmakokinetik özellikler

En temel klinik araştırmalar yaş ortalaması 64 olan hasta popülasyonlarında yapılmıştır. Tiklopidinin farmakokinetik özellikleri yaşlılarda değişiklik göstermektedir ancak günde 500 mg'lık dozun farmakolojik ve terapötik aktivitesi yaştan bağımsızdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri:

Karsinojenite -mutajenite- fertilitite:

Sıçanlarda 2 yıl boyunca oral yoldan 100 mg/kg (610 mg/m²) dozunda tiklopidin uygulanmasıyla tümör oluşmamıştır.

Farelerde yapılan 78 haftalık oral karsinojenite çalışmasında, tiklopidinin 275 mg/kg'a varan dozlarda uygulanmasıyla tümör oluşmamıştır.

Tiklopidin için Ames testi, sıçanlarda hepatosit DNA repair tayini veya çin hamsterlerinde fibroblast kromozomal sapma testi içeren *in vitro* çalışmalarda, mutajenik bir etkiye dair hiç bir kanıt gözlenmemiştir.

Erkek ve dişi sıçanlarda 400 mg/kg/günlük dozlarda oral olarak uygulanan tiklopidinin fertilitte üzerinde olumsuz etkisi görülmemiřtir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristal selüloz

Mısır nişastası

Stearik asit

Sitrik asit

Film kaplama:

Hidroksipropilmetil selüloz

Titanyum dioksit

Polietilen glikol

Metilen klorür*

İzopropil alkol*

* İmalat esnasında uçurulur.

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Oda sıcaklığında (25°C'nin altında) ve nemden koruyarak saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

30 film tabletlik PVC-Alu blister ambalaj.

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

Bildirilmemiştir.

7. RUHSAT SAHİBİ

KOÇAK FARMA İLAÇ VE KİMYA SANAYİ A.Ş.

Bağlarbaşı, Gazi Cd.64-66

81130 Üsküdar/İSTANBUL

Tel.: 0216 492 57 08

Fax: 0216 334 78 88

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

214/43

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.02.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ