

1.3.1	Ticlopidine hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Tagren 250 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg tiklopidinijevega klorida, kar ustreza 219,64 mg tiklopidina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Tablete so bele barve, okrogle, rahlo izbočene.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Preprečevanje trombemboličnih zapletov pri bolnikih z velikim tveganjem za trombembolične zaplete (prehodni ishemični možganski napadi, prebolela možganska kap, ishemična bolezen srca, periferna žilna bolezen).
- Preprečevanje trombemboličnih zapletov pri rekanalizacijskih in premostitvenih posegih na arterijah (žilni obvod, žilna opornica).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Običajni odmerek zdravila Tagren za vse indikacije je 1 tableta (250 mg) dvakrat na dan med jedjo ali po njej.

Za bolnike na hemodializi priporočamo 1 tableto (250 mg) zdravila Tagren na dan. Odmerek praviloma določi zdravnik glede na bolnikovo stanje in odmerek heparina.

Pediatrična populacija

Izkušenj z zdravljenjem otrok ni (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- hemoragična diateza,
- bolezenska stanja, pri katerih so pogoste krvavitve (akutna peptična razjeda, epistaksa, metroragija, akutna faza hemoragične možganske kapi),
- bolezni krvi, pri katerih je podaljšan čas krvavitve (hemofilija, trombocitopenija, von Willebrandova bolezen),
- hematopoetične motnje v anamnezi (levkopenija, huda anemija, agranulocitoza, trombocitopenija),
- trombotično trombocitopenična purpura ali aplastična anemija,
- hudo jetrno obolenje.

SmPCPIL077627_1	28.04.2016 – Updated: 28.04.2016	Page 1 of 11
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Ticlopidine hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Lahko se pojavijo hematološki in hemoragični neželeni učinki. V obdobju trženja zdravila so poročali o redkih primerih agranulocitoze, pancitopenije ali levkemije.

Lahko se pojavijo resni, včasih smrtno nevarni, hematološki in hemoragični neželeni učinki (glejte poglavje 4.8), in to predvsem v naslednjih primerih:

- nezadosten nadzor, pozna diagnoza in neustrezni terapevtski ukrepi pri neželenih učinkih;
- sočasno dajanje antikoagulantov ali zaviralcev agregacije trombocitov, kot so acetilsalicilna kislina in nesteroidna protivnetna zdravila, vendar pa je po vstavitvi stenta treba tiklopidin približno en mesec jemati v kombinaciji z acetilsalicilno kislino (100–325 mg na dan).

Hematološki nadzor

Zaradi pravočasnega odkrivanja hematoloških neželenih učinkov (nevtropenije, agranulocitoze, trombocitopenije, trombotične trombocitopenične purpуре ali aplastične anemije) priporočamo spremljanje krvne slike z diferencialno krvno sliko in trombociti pred začetkom zdravljenja in vsakih 14 dni v prvih treh mesecih zdravljenja.

Pogostejše spremljanje krvne slike v prvih treh mesecih zdravljenja in spremljanje krvne slike po poteku treh mesecev zdravljenja priporočamo le, če se pojavijo klinični znaki okužbe, vročina, šibkost, bledica, petehije, purpura, temen seč, zlatenica, nevrološke spremembe ali laboratorijski znaki začetnih hematoloških neželenih učinkov (npr. levkopenija, zmanjšana vrednost hematokrita, trombocitopenija).

Če se število nevtrofilcev zmanjša pod $1500/\text{mm}^3$, je treba te vrednosti potrditi. Če gre za nevtropenijo ($< 1500/\text{mm}^3$ nevtrofilcev) ali trombocitopenijo ($< 100.000/\text{mm}^3$ trombocitov), je treba zdravljenje prekiniti.

Zaradi dolgega plazemskega razpolovnega časa tiklopidinijevega klorida je treba pri bolnikih, ki iz kakršnegakoli razloga prekinejo zdravljenje s tiklopidinom v prvih 90 dneh, dva tedna po končanem zdravljenju ponovno pregledati celotno krvno sliko, vključno z diferencialno belo krvno sliko. Parametre krvne slike, vključno z diferencialno belo krvno sliko in številom trombocitov, je treba spremljati, dokler se ne vrnejo na normalno raven.

Klinično spremljanje

Bolnik mora biti seznanjen z znaki in simptomi, ki so lahko povezani z nevtropenijo (vročina, vneta grlo, razjede v ustni votlini), trombocitopenijo in/ali s težavami s hemostazo (podaljšana ali nepričakovana krvavitev, ekhimoze, purpura, temno blato) ali trombotično trombocitopenično purpuro (glejte zgoraj).

Bolniku je treba naročiti, da v primeru pojava katerega od navedenih znakov ali simptomov preneha jemati zdravilo in se takoj posvetuje s svojim zdravnikom. Odločitev o ponovnem začetku zdravljenja lahko sprejmemo le ob upoštevanju kliničnih in laboratorijskih izvidov.

Bolnik mora biti seznanjen tudi s simptomi hepatitisa (npr. zlatenica, svetlo blato, temen seč) in vedeti, da mora o njih poročati zdravniku.

Klinično diagnozo redke in potencialno smrtno nevarne trombotične trombocitopenične purpуре (TTP) se postavi na osnovi trombocitopenije, hemolitične anemije, nevroloških simptomov, podobnih simptomom tranzitorne ishemične atake (TIA) ali možganske kapi, ali ledvične okvare in vročine. Bolezen se lahko pojavi nenadno. O večini primerov so poročali v prvih osmih tednih zdravljenja.

SmPCPIL077627_1	28.04.2016 – Updated: 28.04.2016	Page 2 of 11
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Ticlopidine hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Ker se TTP lahko konča s smrtnim izidom, se je treba ob sumu, da gre za TTP, posvetovati s skupino specialistov.

Poročali so, da zdravljenje s plazmaferezo izboljša prognozo bolezni. Če je možno, se je treba izogniti transfuziji trombocitov, saj lahko pospeši trombozo.

- Hemostaza

Bolnikom s povečanim tveganjem za krvavitve zaradi poškodb dajemo Tagren previdno in jih vedno opozorimo na možnost notranjih krvavitev. Pri manjših vrezninah ali poškodbah (npr. med britjem) ukrepanje običajno ni potrebno. Če so vreznine ali poškodbe večje, naj se bolnik takoj posvetuje z zdravnikom.

Zdravila ne smemo dajati skupaj s heparini, peroralnimi antikoagulanti in zaviralci agregacije trombocitov (glejte poglavji 4.4 in 4.5). V izjemnih primerih sočasnega zdravljenja je potrebno skrbno klinično in laboratorijsko spremljanje (glejte poglavje 4.5).

Tudi pri manjših kirurških posegih (npr. izdrtje zoba) je treba pričakovati podaljšan čas krvavitve. Ker zaradi jemanja zdravila obstaja tveganje za krvavitve, je treba zdravljenje (kadarkoli je to možno) prekiniti najmanj 10 dni pred načrtovano operacijo (razen v primerih, ko je trombolitično delovanje eksplicitno zahtevano).

Če je operacija nujna, lahko tveganje za krvavitve in podaljšanje časa krvavitve zmanjšamo na tri načine: z intravensko aplikacijo 0,5 do 1 mg/kg metilprednizolona (odmerek se lahko ponovi), z dezmopresinom v odmerku 0,2 do 0,4 µg/kg, s transfuzijo trombocitov. Lahko uporabimo enega od teh načinov ali pa jih med seboj kombiniramo.

- Bolnikom z jetrno okvaro dajemo Tagren previdno, ker se tiklopidin obsežno presnavlja v jetrih

Vedno, ko posumimo, da gre za motnje delovanja jeter, zlasti pa v prvih mesecih zdravljenja, zaradi možnega povečanja aktivnosti jetrnih transaminaz in koncentracij bilirubina opravimo teste delovanja jeter (tudi ALT, AST in GGT). Če se pojavi zlatenica ali hepatitis, zdravljenje takoj prekinemo in opravimo teste delovanja jeter.

V kontroliranih kliničnih preizkušanjih pri bolnikih z blago okvaro ledvic ni prišlo do nepričakovanih težav. Prav tako ni izkušenj s prilagajanjem odmerkov pri bolnikih s hujšimi okvarami ledvic. Kljub temu je lahko pri bolnikih z okvaro ledvic potrebno zmanjšanje odmerka tiklopidina ali celo prekinitev zdravljenja, če se pojavijo hemoragične ali hematopoetske motnje. Bolnikom z okvarjenim ledvičnim delovanjem dajemo Tagren previdno.

Zlasti prve tri mesece zdravljenja je treba vse bolnike skrbno spremljati zaradi možnosti pojava kliničnih znakov in simptomov neželenih učinkov.

Čeprav je farmakokinetika tiklopidina pri starejših bolnikih spremenjena, sta farmakodinamični in terapevtski učinek priporočenega odmerka nespremenjena. Odmerkov običajno ni treba prilagajati. Zaradi pomanjkanja izkušenj v kliničnih preizkušanjih uporaba zdravila pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kombinacije, pri katerih je povečano tveganje za krvavitve

- Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI)

SmPCPIL077627_1	28.04.2016 – Updated: 28.04.2016	Page 3 of 11
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Ticlopidine hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

- Ker SSRI vplivajo na aktivacijo trombocitov in povečajo nevarnost krvavitve, je ob sočasnem jemanju SSRI in tiklopidina potrebna previdnost.
- Nesteroidna protivnetna zdravila
Ob sočasnem jemanju tiklopidina in nesteroidnih protivnetnih zdravil se poveča tveganje za krvavitve (povečanje antiagregacijskega delovanja in učinka nesteroidnih protivnetnih zdravil na sluznico želodca in dvanajstnika). Če je uporaba teh zdravil nujna, je potrebno skrbno klinično spremljanje.
 - Zaviralci agregacije trombocitov
Sočasna uporaba tiklopidina in zaviralcev agregacije trombocitov poveča tveganje za krvavitve (povečanje antiagregacijskega delovanja). Če je uporaba teh zdravil nujna, je potrebno skrbno klinično spremljanje.
 - Derivati salicilne kisline (ekstrapolacija iz acetilsalicilne kisline)
Povečanje tveganja za krvavitve (povečanje antiagregacijskega delovanja in učinka derivatov salicilne kisline na sluznico želodca in dvanajstnika). Če je uporaba teh zdravil nujna, je potrebno skrbno klinično spremljanje. V primeru vsaditve stenta (stentov) glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi.
 - Peroralni antikoagulanti
Sočasno jemanje peroralnih antikoagulantov in tiklopidina poveča tveganje za krvavitve (kombinacija antikoagulantne aktivnosti in povečanje antiagregacijskega delovanja). Če je sočasno zdravljenje nujno, svetujemo skrbno nadzorovanje zdravljenja in spremljanje protrombinskega časa, ki ga izražamo z umerjenim mednarodnim razmerjem (international normalised ratio, INR).
 - Heparini
Sočasno zdravljenje s heparinom in tiklopidinom poveča nevarnost za krvavitve (antikoagulacijska aktivnost in povečanje antiagregacijskega delovanja). Če je sočasno zdravljenje nujno, svetujemo skrbno nadzorovanje zdravljenja in spremljanje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (APTČ).
 - Pentoksifilin
Zaradi povečanega tveganja za krvavitve je ob sočasnem jemanju pentoksifilina in tiklopidina potrebna previdnost.

Kombinacije, pri katerih je potrebna posebna previdnost

- Teofilin
Tiklopidin podaljša razpolovno dobo izločanja, zmanjša serumski očistek teofilina in poveča toksičnost teofilina. Plazemske koncentracije teofilina se povečajo, zato obstaja tveganje za preveliko odmerjanje. Potrebno je klinično spremljanje in po potrebi merjenje plazemske koncentracije teofilina. Odmerek teofilina je treba prilagajati med zdravljenjem s tiklopidinom in po njem.
- Digoksin
Pri sočasnem jemanju tiklopidina in digoksina pride do rahlega (pribl. 15-odstotnega) zmanjšanja plazemske koncentracije digoksina. To naj ne bi vplivalo na terapevtsko učinkovitost digoksina.
- Fenitoin
Raziskave *in vitro* so pokazale, da tiklopidin ne vpliva na vezavo fenitoina na plazemske beljakovine, vpliva tiklopidina in njegovih presnovkov na vezavo fenitoina na plazemske beljakovine pa niso raziskovali *in vivo*. Pri sočasni uporabi tiklopidina so redko poročali o povečani koncentraciji fenitoina in njegovih toksičnih učinkih (zaspanost, letargija). Pri sočasnem dajanju tega zdravila s tiklopidinom je potrebna previdnost; koristno je lahko ponavljanje meritev koncentracije fenitoina v krvi in prilagajanje odmerka.

Druga sočasna zdravljenja

SmPCPIL077627_1	28.04.2016 – Updated: 28.04.2016	Page 4 of 11
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Ticlopidine hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

V kliničnih raziskavah niso ugotovili interakcij med tiklopidinom in blokatorji receptorjev beta, antagonistih kalcijevih kanalčkov, diuretiki ter pentoksifilinom.

Raziskave *in vitro* kažejo, da tiklopidin ne vpliva na vezavo propranolola na plazemske beljakovine.

Med sočasnim dajanjem tiklopidina se biološka razpolovna doba antipirina (fenazona), ki se presnavlja s pomočjo citokromskega sistema P₄₅₀, podaljša za 25 %. Enak učinek lahko pričakujemo pri učinkovinah, ki se v jetrih presnavljajo na podoben način. Zlasti pri učinkovinah z ozkim terapevtskim indeksom je na začetku sočasnega zdravljenja in po njem nujna prilagoditev odmerka.

Pri sočasnem jemanju tiklopidina in antacidov se plazemska koncentracija tiklopidina zmanjša za 20 do 30 %.

Kronično zdravljenje s cimetidinom poveča plazemsko koncentracijo tiklopidina (cimetidin pa zmanjša serumski očistek tiklopidina za pribl. 50 %). Klinični učinek teh interakcij ni dokončno raziskan.

Zelo redko so poročali o zmanjšanju koncentracije ciklosporina v krvi, zato je treba pri sočasnem zdravljenju spremljati koncentracijo ciklosporina v krvi in po potrebi prilagoditi odmerke.

Kortikosteroidi skrajšujejo čas krvavitve, ne zavirajo pa antiagregacijskega učinka tiklopidina (glejte poglavje 4.9).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Raziskave na živalih niso dokazale teratogenih učinkov tiklopidina. Ustrezne raziskave pri ljudeh niso bile opravljene. Nosečnice lahko zdravimo z zdravilom Tagren le, če je to nujno potrebno.

Dojenje

Raziskave na podganah so pokazale, da tiklopidin prehaja v mleko. Ali prehaja tudi v mleko pri ženskah, ni znano. Varnost uporabe tiklopidina pri doječih materah ni bila potrjena. Doječe matere ne smejo jemati zdravila Tagren razen, če je to nujno potrebno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Neželeni učinki tiklopidina, kot je omotica, lahko neugodno vplivajo na sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev. Omejiti je treba pitje alkoholnih pijač.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki tiklopidina se običajno pojavijo na začetku zdravljenja, zato je treba bolnika v prvih tednih zdravljenja nadzorovati.

Najpogostejši neželeni učinek je driska, ki se pojavi pri 20 % bolnikov, huda pa je pri 2 % bolnikov. Pojavi se običajno v prvih treh mesecih zdravljenja in po enem do dveh tednih spontano preneha. Kožni izpuščaj (pogosto srbeč) je manj pogost neželeni učinek tiklopidina. Pojavi se običajno v prvih treh mesecih (povprečno po 11 dneh) zdravljenja. Po prekinitvi zdravljenja izgine po nekaj dneh.

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem s tiklopidinom, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),

1.3.1	Ticlopidine hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah po pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema¹	Nevtropenija s kliničnimi znaki, kot so mraženje, vročina, bolečine v grlu in ulceracije v ustih (najpogosteje se pojavi po 4–8 tednih zdravljenja in je navadno reverzibilna), vključno s hudo nevtropenijo (gl. poglavje 4.4), agranulocitoza.	Izolirana trombocitopenija ali (izjemoma) trombocitopenija, ki jo spremlja hemolitična anemija. Sepsa in septični šok sta lahko smrtno nevarna zapleta agranulocitoze.	Pancitopenija ² , aplazija kostnega mozga ² , trombotična trombocitopenična purpura ³ , levkemija, trombocitoza (gl. poglavje 4.4)		
Bolezni imunskega sistema				Imunološke reakcije z različnimi manifestacijami, kot so alergijske reakcije, eozinofilija, anafilaksa, Quinckejev edem, artralgijska, vaskulitis, lupusni sindrom, alergijska pnevmopatija, preobčutljivost, nefropatija, ki včasih povzroči ledvično odpoved.	
Bolezni sečil			Hiponatriemija	Ledvična odpoved, akutni intersticijski nefritis, nefrotski sindrom	
Bolezni živčevja	Glavobol, omotica	Senzorične motnje (periferna nevropatija)	Tinitus, paraliza, periferna		
SmPCPIL077627_1	28.04.2016 – Updated: 28.04.2016				Page 6 of 11

1.3.1	Ticlopidine hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

			nevropatija, parestezije, šibkost, bolečine v prsah, trebuhu, sklepih ali mišicah		
Žilne bolezni		Modrice, ekhimoze, epistaksa, petehije, subkonjunktivalni in podkožni hematomi, hemoptize, hematemeze, melena, hematurija, metroragija, krvavitev pod očesno veznico, krvavitve med operacijo in po njej, krvavitev, ki je lahko huda in ima lahko včasih smrtne posledice, dolgotrajnejša krvavitev ali mezenje krvi iz poškodb in ureznin	Možganska krvavitev, notranje krvavitve (hematoraks, krvavitve v sklepe, v retroperitonealni prostor ali v osrčnik)	Vaskulitis, hipotenzija, nepojasnen šok	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			Miozitis	Artropatija	
Bolezni prebavil	Driska ⁴ , slabost, bolečine v trebuhu, napihnjenost, flatulenca in dispepsija	Peptična razjeda, neješčnost		Huda driska s kolitisom (vključno z limfocitnim kolitisom)	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Povečana aktivnost jetrnih encimov, povečana koncentracija alkalne fosfataze in transaminaz (gl. poglavje 4.4)	Povečana koncentracija bilirubina	Hepatitis (citolitični in/ali holestatični), zlatenica	Primeri hepatitisa s smrtnim izidom, fulminantni hepatitis, jetrna nekroza, jetrna odpoved	

1.3.1	Ticlopidine hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Bolezni kože in podkožja	Kožni izpuščaji ⁵ , zlasti makulopapulozni ali urtikarijski, ki jih pogosto spremlja pruritus, ti izpuščaji so lahko generalizirani	Eksfoliativni dermatitis	Purpura	Multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				Vročina	
Preiskave	Povečana serumska koncentracija holesterola in trigliceridov ⁶				

- ¹ Krvno sliko so skrbno spremljali v dveh obsežnih kliničnih raziskavah (multicentrična kontrolirana klinična preizkušanja CATS in TASS) na 2048 bolnikih s TIA/možgansko kapjo, ki so jih zdravili s tiklopidinom (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).
- ² Aplastična anemija je še redkejši, zelo resen neželeni učinek tiklopidina. Pojavlja se v glavnem v prvih 3 mesecih zdravljenja, najpogosteje po 4 do 8 tednih zdravljenja. Klinično se kaže z vročino, bledico kože in sluznic, petehijami, včasih tudi s krvavitvijo iz dlesni ter vnetjem in razjedami sluznic. V krvni sliki ugotovimo pancitopenijo, s citološkim in histološkim pregledom kostnega mozga pa zmanjšano število mieloičnih in limfatičnih matičnih celic. Zdravljenje s tiklopidinom je treba takoj prekiniti. Pravočasno ustrezno zdravljenje (transfuzije koncentriranih eritrocitov in trombocitov, zdravljenje z antibiotiki, imunosupresijskimi zdravili, presaditvijo kostnega mozga in zdravil, ki spodbujajo kostni mozeg) lahko zmanjša smrtnost bolnikov.
- ³ Najresnejši neželeni učinek tiklopidina (včasih s smrtnim izidom) je trombotična trombocitopenična purpura. Pojavlja se večinoma v prvih 3 mesecih zdravljenja, najpogosteje po 3 do 4 tednih zdravljenja. Klinično se kaže z vročino, bledico, petehijami, purpuro, temnim sečem, zlatenico in nevrološkimi motnjami (afazija, krči, pareze, motnje zavesti, celo koma). Klinični znaki se običajno pojavijo pred laboratorijskimi (trombocitopenija, anemija in pojav shistocitov v periferni krvi). Zdravljenje s tiklopidinom je treba takoj prekiniti in bolnika zdraviti z infuzijami plazme in po potrebi s transfuzijami trombocitov ali zamenjavo plazme (plazmaferezo). Transfuzije trombocitov odsvetujemo, ker lahko poslabšajo in pospešijo trombozo. Če je zdravljenje pravočasno, večina bolnikov ozdravi brez posledic.
- ⁴ Najpogostejši neželeni učinek je driska, ki se pojavi pri 20 % bolnikov, huda pa pri 2 % bolnikov. Običajno se pojavi v prvih 3 mesecih zdravljenja in spontano preneha po 1 ali 2 tednih. Če je driska huda ali traja dalj časa, je treba zdravljenje prekiniti.
- ⁵ Kožni izpuščaj se običajno pojavi v prvih 3 mesecih zdravljenja (povprečno po 11 dneh). Po prenehanju zdravljenja izgine po nekaj dneh, po ponovnem uvajanju zdravljenja se največkrat ne ponovi.
- ⁶ Koncentracija holesterola in trigliceridov v serumu se lahko poveča za 10 %. Razmerje med holesterolom HDL in LDL je navadno nespremenjeno. Trenutno ni dokazov, da bi te spremembe pomenile dodatno srčno-žilno tveganje. Povečanje koncentracije bilirubina so redko opazili.

1.3.1	Ticlopidine hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri prevelikem odmerjanju lahko pričakujemo akutne prebavne težave (bolečine v trebuhu, bruhanje, drisko) in krvavitve (epistaksa, metroragija, podkožne krvavitve), v hujših primerih tudi zlatenico. Pri začetnih znakih prevelikega odmerjanja običajno zadošča prenehanje zdravljenja, pri zastrupitvi pa čimprejnjša odstranitev tablet iz prebavil (z bruhanjem ali izpiranjem želodca in adsorpcijo na aktivno oglje), nadzor bolnika in po potrebi simptomatsko zdravljenje.

Če je potrebno takojšnje normaliziranje podaljšanega časa krvavitve, lahko učinke tiklopidina izničimo s transfuzijo trombocitov (glejte poglavje 4.4).

Tiklopidina ni mogoče odstraniti z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci agregacije trombocitov brez heparina, oznaka ATC: B01AC05.

Tiklopidin zavira agregacijo trombocitov, ki jo povzroča adenozin difosfat (ADP), in zmanjšuje adhezivnost trombocitov.

Mehanizem delovanja. Tiklopidin preprečuje vezavo fibrinogena z glukoproteinskim kompleksom (GP) IIb/IIIa na membrani trombocitov. S tem preprečuje medsebojno povezovanje trombocitov, vezavo Willebrandovega faktorja, fibronektina in trombospondina na omenjeni kompleks in posredno aktiviranje koagulacijske kaskade.

Farmakološki učinki tiklopidina: zmanjšanje agregacije trombocitov in odlaganje trombocitnih skupkov na ateromatozne lehe (plake), poškodovan endotelij arterij ali umetne površine, podaljšanje življenjske dobe trombocitov, povečanje prožnosti eritrocitov in zmanjšanje agregabilnosti eritrocitov, zmanjšanje koncentracije fibrinogena, zmanjšanje viskoznosti in povečanje filtrabilnosti krvi, zaviranje sproščanja tromboksana B2 (TxB2), tromboglobulina beta (βTG) in trombocitnega dejavnika 4 (PF4) ter podaljšanje časa krvavitve.

Enkratni odmerek tiklopidina vpliva na agregacijo trombocitov že po 2 urah, največji učinek pa se pojavi po 24 urah. Po peroralnem zdravljenju se največji učinek na agregacijo trombocitov razvije po 3 do 5 dneh, največje podaljšanje časa krvavitve pa po 5 do 6 dneh. Delovanje na membrano trombocitov je trajno, izgublja se vzporedno s tvorbo novih trombocitov. Po prenehanju zdravljenja izgine učinek na agregacijo po 3 do 4 dneh, učinek na čas krvavitve pa po 7 do 10 dneh.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija je hitra in približno 80- do 90-odstotna. Največjo serumsko koncentracijo doseže 3 do 4

SmPCPIL077627_1	28.04.2016 – Updated: 28.04.2016	Page 9 of 11
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Ticlopidine hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

ure po zaužitju. Hrana ne ovira absorpcije tiklopidina. Če bolnik zaužije zdravilo med jedjo ali po njej, je biološka uporabnost zdravila večja, prebavnih motenj pa je manj.

Razpolovna doba porazdelitve je približno 4 ure. Več kot 95 % tiklopidina se reverzibilno veže na serumske beljakovine. V eritrocitih in polimorfonuklearnih levkocitih doseže največje koncentracije enako hitro kot v serumu, v trombocitih pa šele po 24 urah.

Tiklopidin se hitro in obsežno presnavlja v jetrih. Presnova je zapletena in poteka po 5 presnovnih poteh. Glavni poti presnove sta N-dealkilacija in N-oksidacija z odpiranjem tiofenskega obroča. Pri živalih so ugotovili 13 presnovkov, pri ljudeh pa 4 stabilne neaktivne presnovke.

Izloča se s sečem (okrog 60 %) in blatom (25–30 %), predvsem v obliki presnovkov, nespremenjenega pa se izloči manj kot 1 %.

V raziskavah na živalih so ugotovili, da tiklopidin prehaja skozi posteljico in se izloča v mleko.

Ustrezne raziskave pri ljudeh niso bile opravljene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološke raziskave na živalih so pokazale majhno toksičnost tiklopidina. Po peroralnem dajanju tiklopidina je znašala LD₅₀ pri miših med 300 in 800 mg/kg, pri podganah pa več kot 2 g/kg.

Večkratno dajanje tiklopidina laboratorijskim živalim je pokazalo, da so jetra tarčni organ toksičnega delovanja. Odmerki do 10 mg/kg pri podganah in 30 mg/kg pri opicah niso povzročali toksičnih učinkov. Neželeni učinki na osrednjem živčevju so se pojavili šele pri zelo velikih odmerkih.

Najpogostejši znak toksičnosti pri neglodalcih (opicah) je bilo bruhanje.

Teratološke raziskave so pokazale, da so odmerki po 400 mg/kg na dan pri podganah, 200 mg/kg na dan pri miših in 100 mg/kg na dan pri zajcih toksični za samičko in fetotoksični, vendar teratogenih učinkov niso odkrili.

Vpliva na reprodukcijo in mutagenega učinka tiklopidina niso odkrili. V literaturi ni podatkov o karcinogenem delovanju tiklopidina.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
koruzni škrob
povidon
brezvodna citronska kislina
stearinska kislina
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza
smukec
titanov dioksid (E171)
propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let.

SmPCPIL077627_1	28.04.2016 – Updated: 28.04.2016	Page 10 of 11
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Ticlopidine hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (Al-folija, PVC-folija): 30 filmsko obloženih tablet (3 pretisni omoti po 10 filmsko obloženih tablet), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/01483/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19.6.1992

Datum zadnjega podaljšanja: 12. 12. 2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17. 6. 2016