

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TICLID 250 mg Film Kaplı Tablet

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Tiklopidin hidroklorür 250 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3.FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz – beyaza çalan renkte, yuvarlak şekilli, film kaplı tablet

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 4-6 hafta 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

TICLID 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 TİCLİD kullanımını tavsiye edilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda endike değildir.

Geriyatrik 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
- Lököpeni, 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 uyunç göstermemesi, istenmeyen etkilerin teşhis edilmesinde ve uygun tedavi önlemlerinin alınmasında gecikme

- Aspirin ve steroid olmayan antinflamatuar 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 anibaşlayabilir. Vakaların çoğu, tedavi başlangıcının ilk 8 haftası içinde ortaya çıkar.

Ölümlü sonuçlanma riski nedeniyle, TTP'den şüphelenilmesi durumunda danışmanlık uzman bir tıbbi ekibe yönlendirilmelidir.

Bu ilaç karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Eğer hepatit veya sarılık oluşursa, tedavinin kesilmesi ve karaciğer fonksiyon testleri takibinin yapılması gerekir.

Ciddi ishal gelişmesi durumunda tedavi sonlandırılmalıdır.

- 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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aspirin ve steroid olmayan antinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), tiklopidin ve klopidogrel, tirofiban, eptifibatid, abciximab 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 kalınırsa, klinik ve biyolojik takip düzenli olarak sürdürülmelidir.

Hemoraji riskini arttıran kombinasyonlar:

Steroid olmayan antinflamatuar ilaçlar:

Trombosit agregasyonunu engelleyici etkinin artması ve steroid olmayan antinflamatuarların 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 değiştirmedığını 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

TICLID'in araç ve makine kullanma becerisini etkilediğini gösteren hiçbir veri bildirilmemiştir. Araç sürme ve makine kullanımını olumsuz yönde etkilemesi beklenmez.

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.

Yaygın:

Ciddi nütropeni de içeren nütropeni

Vakaların çoğunda ciddi nütropeni 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)

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor:

Deride çürük oluşması, morluk oluşması veya burun kanaması (epistaksis) gibi hemorajik komplikasyonlar, operasyon sırasında ve sonrasında kanama (bkz. bölüm 4.4)

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.

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Bilinmiyor:

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

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.

Çok seyrek:

Eritema multiforme, Stevens Johnson sendromu ve Lyell sendromu vakaları

Hepato-biliyer hastalıklar

Bilinmiyor:

Karaciğer enzimlerinde yükselme

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek:

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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok seyrek:

İzole ateş yükselmesi

Tetkikler

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 üstünde herhangi bir etkisinin bulunmadığını göstermiştir.

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.

Klinik Çalışmalar

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.

Kuzey Amerika'da yapılan çift-kör, randomize bir klinik araştırmada (TASS) transient iskemik atak (TIA) veya minör felç şeklinde serebral bir iskemik olay geçiren 3000 den fazla hastaya, tiklopidin veya aspirin (günde 1300 mg) verilmiştir ve hastalar ortalama üç yıl süreyle izlenmiştir.

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)
Elde edilen fayda tedavinin ilk yılında en yüksek seviyede olmuştur.

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 (korealasyon) 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 - fertilité:

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 fertilité üzerinde olumsuz etkisi görülmemiştir.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalize Selüloz
Polividon K 30
Susuz Sitrik Asit
Mısır Nişastası
Magnezyum Stearat
Stearik Asit
Beyaz Opadry

6.2 Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3 Raf ömrü

24 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

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

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

250 mikrometre kalınlığında opak PVC ve 20 mikrometre kalınlığında alüminyum folyodan oluşan blister kullanılmaktadır.

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

Bildirilmemiştir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi aventis İlaçları Ltd. Şti.
No: 209 4.Levent- İstanbul
Tel: 0 (212) 339 10 00
Fax: 0 (212) 339 10 89

8. RUHSAT NUMARASI

22.05.2007 – 211/19

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

-

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: 15.11.2011