

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ TICLORID / ТИКЛОПИД

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ticlopidine hydrochloride 250 mg
За помощните вещества виж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвити таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

За намаляване риска от поява и рецидив на мозъчно съдов инцидент при пациенти, които преди това са претърпели, поне един от следните процеси: исхемичен инсулт, лек инсулт, преходно нарушение на мозъчното кръвообращение, вкл. преходна монокуларна слепота.

Профилактика на остър миокарден инфаркт, при пациенти с клаудикацио интермитенс поради атеросклеротична артериопатия, засягаща долните крайници.

Профилактика на тромбозии, причинени от екстракорпорално кръвообращение: хирургична намеса, включваща екстракорпорално кръвообращение, хронична хемодиализа.

Профилактика на подостри оклузии след имплантиране на коронарен STENT или други хирургични интервенции на коронарните съдове.

4.2. Дозировка и начин на употреба

Перорално приложение.

Препоръчва се таблетките да се приемат по време на хранене.

Възрастни:

Обичайната дозировка е 2 таблетки дневно, по време на хранене.

В случай на подостро запушване след имплантиране на коронарен STENT, лечението трябва да започне веднага преди или веднага след имплантацията на STENT-а и трябва да продължи един месец. Дозировката е 2 таблетки дневно заедно с ацетилсалицилова киселина (100 – 325 mg) дневно.

Деца:

Този лекарствен продукт не е предназначен за деца

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-2591/13.03.06	
699/28.02.06	<i>[Signature]</i>



Пациенти в напреднала възраст:

Основните клинични проучвания са били извършени в популация от възрастни пациенти на възраст 64 години. Въпреки, че фармакокинетиката на Ticlopidine се променя при хора в напреднала възраст, фармакологичната и терапевтична активност на дозировката от 500 mg/ден не се повлиява от възрастта.

4.3. Противопоказания

- Хеморагична диатеза;
- Органични лезии, предразполагащи към кървене: язва на стомаха и дуоденума, по време на активния период на хеморагичния инсулт в остър стадий;
- Хемопатия с удължено време на кървене;
- Известна свръхчувствителност към Ticlopidine;
- Анамнестични данни за левкопения, тромбоцитопения и агранулоцитоза;

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

По време на лечението с Ticlopidine, могат да възникнат тежки хематологични и хеморагични нежелани реакции. Тези ефекти могат да са тежки и фатални. (виж.т. 4.8.)

Тези тежки нежелани ефекти могат да са свързани с:

- Недостатъчен мониторинг, късно диагностициране и недостатъчни терапевтични мерки.
- Съпътстващо приложение на антикоагуланти или други тромбоцитни антиагреганти като ацетилсалицилова киселина или АСЕ инхибитори. Въпреки това, в случай на имплантиране на коронарен STENT, лечението с Ticlopidine трябва да е придружено с прием на ацетилсалицилова киселина (100 – 325 mg/ден) и трябва да продължи един месец.

ВАЖНО Е ВСИЧКИ ПОКАЗАНИЯ, ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДА СЕ СЪБЛЮДАВАТ СТРИКТНО

1. Хематологичен мониторинг

- По време на лечението с Ticlopidine, е важно да се определят хематологичните показатели (включително тромбоцитите) преди да се започни лечението, а след това на всеки 2 седмици по време на първите три месеца от лечението и поне 2 седмици след спиране на лечението.
- В случай на неутропения (<1500 неутрофилни клетки /mm³) или тромбоцитопения (<100 000 тромбоцити /mm³), лечението трябва да се прекрати и трябва да се извършва по-чест и стриктен мониторинг до възстановяване на хематологичните показатели.

2. Клиничен мониторинг

- Пациенти, приемащи Ticlopidine би трябвало да се проследяват внимателно, поради съществуваща възможност от поява на клинични признаци и симптоми, които са изява на странични реакции, по-специално през първите три месеца от лечението.



- Пациентът трябва да е предупреден за признаци и симптоми, свързани с неутропения, температура, тонзилит или улцерация на устата като тромбоцитопения и/или промени в хемостазата (необичайни или продължителни хеморагии, хематома пурпура или мелена), или с жълтеница (включително потъмняване на урината и светли изпращения).
- Всички пациенти трябва да бъдат информирани да прекратят лечението и да се консултират с техния лекар колкото е възможно по-скоро в случай на поява на гореизброените симптоми.
- Решение за подновяване на лечението трябва да се вземе след провеждане на клинични и лабораторни изследвания.
- Клиничното диагностициране на **Тромбоцитопенична Тромботична Пурпура (ТТП)** се характеризира с наличието на тромбоцитопения, хемолитична анемия, неврологични симптоми, бъбречна дисфункция и температура.
- Началото на нежеланите реакции може да започне внезапно. По-голямата част от случаите са били съобщавани през първите 8 седмици от лечението.
- Поради рискът от фатален изход, в случай на съмнения за Тромбоцитопенична Тромботична Пурпура, се препоръчва да се потърси помощта на медицински специалист.
- Има данни, че лечението с плазмафереза подобрява прогнозата.

3. Хемостаза

- Ticlopidine не трябва да се използва едновременно с хепарини, перорални антикоагуланти (виж също т.4.3. и 4.5.). В изключителни случаи обаче, когато тяхното приложение е наложително, трябва да се извършва клиничен и биологичен мониторинг. (виж т.4.5.)
- При пациенти, подложени на елективна хирургична намеса, където е възможно лечението трябва да се прекрати 10 дни преди хирургичната интервенция.
- В случай на спешна хирургическа намеса, рискът от хеморагия и удълженото време на кървене трябва да бъдат ограничени с използването на следните средства (самостоятелно или в комбинация):
 - i.v. приложение на methylprednisolone 0,5 – 1mg/kg като са възможни и последващи приложения;
 - Desmopresine 0,2-0,4 mcg/kg;
 - Трансфузия на тромбоцити;
- Тъй като ticlopidine се метаболизира бързо в черния дроб, се препоръчва внимание при пациенти с влошена чернодробна функция, като лечението трябва да се прекрати в случай на хепатит или жълтеница.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Лекарствени средства, асоциирани с хеморагичен риск

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства (НСПВС)

НСПВС повишават риска от кървене (поради синергичния ефект с антиагрегатна активност на тромбоцитите съчетано с агресивния ефект на



НСПВС върху гастродуоденалната мукоза). В случай, че не е възможно да се избегне едновременната употреба на тези лекарствени средства, се препоръчва извършването на клиничен и лабораторен мониторинг (включително време на кървене).

Тромбоцитни антиагреганти:

Повишаването на риска от кървене (с увеличаване на тромбоцитната антиагрегатна активност). Ако не е възможно да се избегне едновременната им употреба, се препоръчва извършване на клиничен и лабораторен мониторинг.

Салицилатът (чрез екстраполиране на ацетилсалициловата киселина) увеличава риска от кървене (чрез синергичния ефект с антиагрегатната активност на тромбоцитите, съвместно с агресивния ефект на НСПВС върху гастродуоденалната мукоза). Ако не е възможно да се избегне едновременната употреба, трябва да се провежда клинично и лабораторно мониториране. (включително време на кървене).

В случай на имплантиране на STENT виж т. 4.2 и 4.4.

Перорални антикоагуланти

Увеличеният риск от кървене (свързано със съчетаване на антикоагулиращия ефект и на антиагрегиращия ефект на тромбоцитите). В случай, че не е възможно да се избегне едновременната употреба, трябва да се провежда клинично и лабораторно мониториране (включително време на кървене).

Хепарини

Повишен риск от кървене (свързване на антикоагулиращия ефект на хепарините с антиагрегиращия ефект на тромбоцитите). В случай, че не е възможно да се избегне съвместната употреба, трябва да се провежда клинично и лабораторно мониториране (включително време на кървене).

Комбинации, които трябва да се използват с повишено внимание

Теофилин

Увеличаване на плазмените концентрации на теофилин с риск от предозиране (намаляване на плазмения клирънс на теофилина). Теофилинът трябва да се контролира клинично и ако се налага, дозировката трябва да се намали и дори да се спре.

Дигоксин

Умерена редукция на плазмените нива на дигоксин (около 15%). Като цяло, не се наблюдават промени в терапевтичната ефикасност на дигоксин.

Фенобарбитал

При здрави доброволци, провокираните от Ticlopidine, антиагрегиращи ефекти на тромбоцитите не се повлияват от приложението на фенобарбитал.

Фенитоин



In vitro проучванията са показали, че ticlopidine не измества фенитоина от плазмените протеини. Въпреки това, взаимодействието не е било проучено in vivo с ticlopidine или с неговите метаболити. В случай на взаимодействие на фенитоин и ticlopidine, трябва да се извърши клинично мониториране с евентуално контролиране на плазмените концентрации на фенитоин.

Други терапевтични взаимодействия

По време на клинични изпитвания, ticlopidine е бил прилаган заедно с бета-блокери, калциеви антагонисти и диуретици, без нежелани и клинично значими взаимодействия.

In vitro изпитванията са показали, че ticlopidine се свързва обратимо с плазмените протеини (98%), но това не повлиява скоростта на свързване на пропранолола към плазмените протеини, който представлява едно лекарствено средство, също свързващо се в голяма степен с плазмените протеини.

В редки случаи се наблюдава редуция в плазмените концентрации на циклоспорин. Ето защо, в случай на едновременна употреба на циклоспорин и ticlopidine, се препоръчва проследяване на плазмените концентрации на циклоспорин.

4.6. Бременност и кърмене

Безвредността на ticlopidine по време на бременност и кърмене още не е определена.

Изпитвания с женски плъхове показват, че ticlopidine се екскретира в млякото.

С изключение на случаи, където има абсолютни индикации, ticlopidine не трябва да се употребява по време на бременност или кърмене.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

Не са установени ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции.

Честотата на наблюдаваните нежелани лекарствени реакции е от две контролирани мултицентрови клинични изпитвания (CATS и TASS). В тези изпитвания са били включени 2048 пациенти с анамнестични данни за преходен исхемичен пристъп/тромботичен удар, които са били лекувани с Ticlopidine.

Хематологични ефекти

Внимателно проследяване на кръвните показатели в рамките на горепосочените показания, показва, че 2,4% от пациентите са били с неутропения (<1200 неутрофилни клетки/mm³), в които се включват 0,8% с тежка неутропения (<450 неутрофилни клетки/mm³).

В тези клинични изпитвания, както и в повечето случаи, имащи отношение към нежеланите ефекти, в по-голямата си част острата неутропения или агранулоцитоза (по-малко от 300 неутрофила/mm³) се е появила по време на



първите три месеца от лечението с Ticlopidine. Те не винаги са свързани с признаци на инфекция или други клинични симптоми (необходимо е да се проследява диференциалната кръвна картина).

В тези случаи се е наблюдавало общо намаляване в броя на костномозъчните миелоидни прекурсори.

Били са описани редки случаи на костно мозъчна аплазия и панцитопения.

Има съобщения за случаи на неутропения / тромбоцитопения ($<80\,000 / \text{mm}^3$) и редки случаи на тромбоцитопенична тромботична пурпура. (виж т.4.4.)

Хеморагични ефекти

По време на лечението могат да се възникнат чести чести хеморагични усложнения, главно екхимози или контузии, както и епистаксис. Има съобщения за периперативни и постоперативни хеморагии. (виж т.4.4.)

Гастро-интестинални ефекти

Лечението с Ticlopidine може да има стомашно-чревни ефекти. Най-честите са диария и след това гадене. Повечето случаи на диария са били с лек и обратим характер и са се появявали през първите 3 месеца от лечението. Тези прояви често изчезват до 1-2 седмици, без да се налага прекъсване на терапията. Има изключително редки случаи на тежка диария с колит. Ако ефектът е тежък и персистира, се препоръчва спиране на терапията

Дерматологични

Обривът е най-често срещаният страничен дерматологичен ефект (най-често макулопапулозен обрив или уртикария и често придружени от сърбеж), който може да бъде генерализиран. Обриви обикновено се получават през първите 3 месеца от лечението и средно след 11 дни. Обривът изчезва няколко дни след спиране на лечението.

Чернодробни

По време на първите месеци от лечението много рядко се съобщава за хепатит и холестатична жълтеница. Като правило с прекратяването на лечението тези прояви изчезват.

Имунологични

Има съобщения за редки случаи на имунологични реакции, проявяващи се по различен начин: едем на Квинке, васкулити, лупусен синдром и нефропатия, вследствие свръхчувствителност.

Промени в лабораторните тестове

Хематологични

По време на лечението с Ticlopidine има съобщения и случаи на неутропения, и редки случаи на панцитопения както и изолирани случаи на тромбоцитопения и изключително редки случаи на хемолитична анемия.

Чернодробни

Лечението с Ticlopidine е свързано със завишаване стойностите на чернодробните ензими. Както при плацебо-групата, така и при групата с Ticlopidine са наблюдавани (изолирани или не) завишени стойности на



серумната алкална фосфатаза и на трансаминазата (над два пъти по-високи стойности от горната граница на нормата). Лечението с Ticlopidine се свързва и с леко завишаване в стойностите на серумния билирубин.

Холестерол

По време на продължително лечение с Ticlopidine се забелязва повишаване в стойностите на серумния холестерол и серумните триглицериди. Концентрациите на HDL-C, LDL-C, LDL-C и триглицеридите могат да се увеличат с 8-10% след 1-4 месеца на лечение без да се наблюдава по-нататъшно увеличение в техните стойности, като тези стойности се задържат за целия период на лечението

Съотношенията на липопротеиновите субфракции (по-специално на HCL/LDL съотношението) остават непроменени. Клинични данни показват, че ефектът не зависи от възрастта, пола, консумацията на алкохол или наличието на диабет и не се отразява върху риска от сърдечносъдови заболявания.

Предозиране

Съгласно проведените изпитвания на животни, предозирането може да провокира тежка гастроинтестинална непоносимост.

В случай на предозиране, се препоръчва да се индуцира повръщане, последвано от стомашна промивка и от общи мерки за безопасност.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: B01A C05 (антитромботичен агент – инхибитор на тромбоцитната агрегация с изкл. на хепарин).

Фармакотерапевтична група: антитромботичен агент и антитромботичен инхибитор на тромбоцитната агрегация.

Ticlopidine hydrochloride е вещество, препятстващо агрегацията на тромбоцитите, което предизвиква дозо-зависимо действие върху агрегацията на тромбоцитите, и освобождаване на тромбоцитни фактори, както и удължаване на времето на кървене. Ticlopidine не проявява значима *in vitro* активност, а само *in vivo*. Въпреки това няма доказателства за съществуването на активен метаболит в кръвообращението.

Ticlopidine пречи на агрегацията на тромбоцитите чрез инхибиране на АДФ-зависимото свързване на фибриногена към мембраната на тромбоцитите: Ticlopidine не действа чрез инхибиране на циклооксигеназата, като ацетилсалициловата киселина. Изглежда, че цикличният АМФ от тромбоцитите не играе роля в механизма на действието му.

Времето на кървене, измерено с метода на Ivy чрез турникет при налягане 40mm Hg стълб, е било удължено два пъти, сравнено с първоначалните стойности. Времето на кървене без турникет е по-малко.

След преустановяване на лечението времето на кървене и другите тестове за функцията на тромбоцитите се връщат към нормалните си стойности като за повечето от пациентите това става в рамките на една седмица.



Антиагрегираният ефект на тромбоцитите се проявява два дни след прилагането на 250 mg Ticlopidine два пъти дневно. Максимален антиагрегиращ ефект се достига 5 до 8 дни след прилагането на 250 mg два пъти дневно.

В терапевтични дози, Ticlopidine инхибира 50-70% от агрегацията на тромбоцитите, индуцирана с АДФ (2,5 $\mu\text{mol/l}$). По-ниските дозировки се свързват с по-нисък процент на инхибиране на тромбоцитната агрегация.

Ефектът на Ticlopidine върху риска от възникване на апоплексия е бил оценен посредством провеждането на няколко двойно слепи клинични изпитвания.

В сравнително проучване, между Ticlopidine и ацетилсалицилова киселина (TASS), са били включени 3069 пациенти с анамнеза за преходен исхемичен инцидент или лек инсулт и са били проследявани за поне 2 до 5 години. По време на изпитването, Ticlopidine значително намалява риска от инсулт (фатален или не) в сравнение с ацетилсалициловата киселина. По време на първата година, когато рискът от удар е по-висок, намаляването на риска от удар (фатален или не) в сравнение с ацетилсалициловата киселина е бил 48%. Намаляването е било подобно при мъже и жени.

В сравнително проучване между Ticlopidine и плацебо (Шведско мултицентрово проучване с ticlopidine STIMS) са били включени 687 пациенти с интермитентно накуцване.

Ticlopidine намалява значително до 29% ($p=0,015$) общата смъртност. Броят на сърдечните и мозъчно съдовите инциденти (със смъртен или без смъртен изход) е бил намален с 41% ($p=0,007$).

5.2. Фармакокинетични свойства

Ticlopidine се абсорбира бързо в стомашно-чревния тракт като 2 часа след приема се наблюдава пикова плазмена концентрация. Абсорбцията е почти пълна. Бионаличността на Ticlopidine е оптимална, особено когато приемът става след хранене.

Стабилни плазмени концентрации се достигат 7-10 дни след лечението с дозировка от 250 mg Ticlopidine два пъти дневно. Средният полуживот на елиминиране при стабилни плазмени концентрации е около 30 до 50 часа. Инхибирането на агрегацията на тромбоцитите не е пряко свързана с плазмените концентрации на лекарството.

Ticlopidine се метаболизира предимно в черния дроб. След перорално приложение на белязан с радиоактивен изотоп Ticlopidine, 50-60% от приложената радиоактивност се възстановява в урината, а 23-30% се екскретира с фекалиите.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Било е потвърдено, че единична перорална доза от 1600 и 500 mg/kg може да причини гастроинтестинална непоносимост при плъхове и мишки.



Симптомите на остра токсичност са: гастроинтестинална хеморагия, конвулсии, хипотермия, липса на равновесие и нестабилна походка.

При едно проучване с плъхове за потвърждаване на възможен карциногенен ефект, е било установено че Ticlopidine в дозировка 100 mg/kg за 1 ден няма туморогенен потенциал. За лице тежащо 70 kg тази доза представлява 14 пъти препоръчаната клинична доза. Изпитване с мишки, на които са прилагани дневни дози до 275 mg/kg Ticlopidine също не са показали туморогенен потенциал. Тази дозировка представлява 40 пъти препоръчаната клинична доза.

Ticlopidine не е бил мутагенен in vivo и in vitro.

В проучвания върху репродуктивните функции е установено, че Ticlopidine hydrochloride в перорални дози от 400mg/kg/ден при плъхове няма ефект върху плодовитостта.

В проучвания за влиянието на Ticlopidine hydrochloride върху възпроизводството при мишки в дозировки от 200 mg/kg/дневно и при плъхове в дозировки от 400mg/kg/дневно и при зайци в дозировка 200 mg/kg/дневно води до токсичност както за майката, така и за плода, но няма данни за тератогенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Царевично нишесте
Микрокристална целулоза
Повидон
Лимонена киселина монохидрат
Талк
Магнезиев стеарат
Хидроксипропилметилцелулоза
Титаниев диоксид
Полиетилен гликол 6000
Пропилен гликол
Сорбитан лаурат

6.2. Физикохимични несъвместимости

Няма.

6.3. Срок на годност

5 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 60% RM

6.5. Данни за опаковката

Ticlopidine hydrochloride 250 mg обвити таблетки, се предлага в PVC/Al блистери. Всяка опаковка съдържа по 20 обвити таблетки.



6.6. Препоръки при употреба

Няма.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

“Чайка фарма - висококачествените лекарства” АД

ул. “Н.Й. Вапцаров” 1

гр. Варна 9000

България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ЗЛАХМ

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Февруари 2006г.

