



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ

ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός

www.eof.gr

Δ/ση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων

Τμήμα Έκδοσης Αδειών & Κωδ. Αποφάσεων

Πληροφορίες: Κ.ΜΑΥΡΗΣ

Τηλέφωνο: 213-2040000

ΑΘΗΝΑ, 20-10-2020

ΑΡ. ΠΡΩΤ.:101234

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

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

Έχοντες υπόψη:

- α) Τις διατάξεις της κοινής Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3α/Γ.Π. 32221/2013 (ΦΕΚ Β' 1049/29-4-2013) «Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων, που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση»,
- β) Τη γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αριθμός: Φ-163/24-7-2020.

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

1. Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **TICLOPIDINE HYDROCHLORIDE** ορίζεται ως εξής:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

250 mg υδροχλωρικής τικλοπιδίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Σε ασθενείς με πρόσφατο εγκεφαλικό επεισόδιο μειώνει τον κίνδυνο νέου επεισοδίου, εμφράγματος μυοκαρδίου ή αγγειακού θανάτου.

Σε ασθενείς με ισχαιμία του εγκεφάλου ή του αμφιβληστροειδή προστατεύει από την εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου.

Σε ασθενείς με διαλείπουσα χολόληθα για τη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Πρόληψη και διόρθωση διαταραχών της λειτουργίας των αιμοπεταλίων στους νεφροπαθείς υπό χρόνια αιμοκάθαρση σε μονάδες τεχνητού νεφρού όταν υπάρχει δυσανεξία στο ακετυλοσαλικυλικό οξύ.

Πρόληψη υποξείων αποφράξεων, οι οποίες συμβαίνουν μετά από ενδοστεφανιαία πρόθεση STENT(s) σε συνδυασμό με ακετυλοσαλικυλικό οξύ.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες

Η συνήθης δοσολογία είναι ένα δισκίο δύο φορές την ημέρα κατά τη διάρκεια των γευμάτων.

Στην περίπτωση της πρόληψης υποξείας απόφραξης μετά από ενδοστεφανιαία πρόθεση STENT(s), η αγωγή μπορεί να αρχίζει αμέσως πριν ή αμέσως μετά την εμφύτευση των STENT(s) και θα πρέπει να συνεχίζεται για περίπου ένα μήνα (2 δισκία ημερησίως) σε συνδυασμό με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) (100 έως 325 mg ημερησίως).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Λόγω έλλειψης εμπειρίας από κλινικές μελέτες δε συνιστάται η χρήση σε παιδιά και εφήβους.

Ηλικιωμένοι

Οι βασικές κλινικές μελέτες έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με μέσο όρο ηλικίας 64 ετών. Αν και η φαρμακοκινητική της τικλοπιδίνης μεταβάλλεται στα ηλικιωμένα άτομα, η φαρμακολογική και η θεραπευτική δράση στο δοσολογικό σχήμα των 500 mg ημερησίως δεν επηρεάζονται από την ηλικία.

Τρόπος χορήγησης:

Χορηγείται από του στόματος.

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται κατά τη διάρκεια των γευμάτων.

4.3 Αντενδείξεις

Απόλυτες:

- Αιμορραγική προδιάθεση.
- Οργανικά τραύματα με τάση για αιμορραγία, π.χ. γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος κατά τη διάρκεια του παροξυσμού, αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης.
- Αιματολογικές διαταραχές οι οποίες προκαλούν παράταση του χρόνου ροής.
- Ιστορικό υπερευαισθησίας στην τικλοπιδίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Ιστορικό λευκοπενίας, θρομβοπενίας και ακοκκιοκυτταραιμίας.

Σχετικές:

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προειδοποιήσεις

Έχουν παρατηρηθεί αιματολογικές και αιμορραγικές διαταραχές. Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία έχει αναφερθεί ακοκκιοκυτταραιμία, πανκυτταροπενία και σπάνιες περιπτώσεις λευχαιμίας.

Βαριάς μορφής και μερικές φορές θανατηφόρες αιματολογικές και αιμορραγικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες») μπορεί να παρουσιαστούν (βλέπε παράγραφο 4.8), ιδιαίτερα όταν σχετίζονται με:

- Πλημμελή παρακολούθηση του ασθενούς, καθυστέρηση της διάγνωσης και μη λήψη των κατάλληλων θεραπευτικών μέτρων για ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Ταυτόχρονη χορήγηση με αντιπηκτικά ή αντιαιμοπεταλιακά, όπως η ασπιρίνη και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Ωστόσο, στην περίπτωση της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης STENT(s) η τικλοπιδίνη μπορεί να συνδυασθεί με ασπιρίνη (100 έως 325 mg ημερησίως) για περίπου ένα μήνα μετά την εμφύτευση.

Γι' αυτό το λόγο είναι σημαντικό να ακολουθούνται πιστά οι οδηγίες όσον αφορά στις ενδείξεις, τις προφυλάξεις κατά τη χρήση και τις αντενδείξεις όπως αυτές αναφέρονται στην άδεια του προϊόντος.

Προφυλάξεις

Αιματολογικός έλεγχος

Συνιστάται γενική εξέταση αίματος με λευκοκυτταρικό τύπο και μέτρηση των αιμοπεταλίων κατά την έναρξη της θεραπείας και κατόπιν κάθε δεύτερη εβδομάδα για τους 3 πρώτους μήνες θεραπείας και εντός 15 ημερών μετά τη διακοπή της θεραπείας με τικλοπιδίνη εάν η θεραπεία διακοπεί μέσα στους 3 πρώτους μήνες.

Όταν τα ουδετερόφιλα πέσουν κάτω από $1.500/\text{mm}^3$, πρέπει να επιβεβαιωθούν οι τιμές. Αν επιβεβαιωθεί η παρουσία ουδετεροπενίας (< 1.500 ουδετερόφιλα/ mm^3) ή θρομβοπενίας (< 100.000 αιμοπετάλια/ mm^3), θα πρέπει να διακοπεί η λήψη του φαρμάκου.

Λόγω της μακράς ημίσειας ζωής της υδροχλωρικής τικλοπιδίνης, συνιστάται κάθε ασθενής που διακόπτει για οποιονδήποτε λόγο εντός των πρώτων 90 ημερών, να υποβάλλεται σε μια συμπληρωματική αιματολογική εξέταση με διαφορετικό τύπο των λευκοκυττάρων του αίματος δύο εβδομάδες μετά από τη διακοπή της θεραπείας. Οι παράμετροι της αιματολογικής εξέτασης, περιλαμβανομένου του διαφορετικού τύπου των λευκοκυττάρων του αίματος και της μέτρησης των αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι να επανέλθουν στα φυσιολογικά επίπεδα.

Κλινικός έλεγχος

Είναι αναγκαίο να ενημερώνεται ο ασθενής για τα σημεία και τα συμπτώματα που δυνητικά έχουν σχέση με την ουδετεροπενία (πυρετός, πονόλαιμος, έλκη στη στοματική κοιλότητα), θρομβοπενία ή/και προβλήματα αιμόστασης (παρατεταμένη ή μη αναμενόμενη αιμορραγία, εκχύμωση, πορφύρα, κόπρανα σκούρου χρώματος) ή θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP) (βλ. παρακάτω). Είναι σημαντικό να καθοδηγούνται οι ασθενείς ώστε να αναστέλλουν τη φαρμακευτική αγωγή και να συμβουλευονται αμέσως τον ιατρό τους στην περίπτωση που εμφανιστεί ένα από τα παραπάνω σημεία ή συμπτώματα. Η απόφαση αναφορικά με την επανάλληψη της θεραπείας μπορεί να λαμβάνεται μόνο αφού ληφθούν υπόψη τα κλινικά και τα εργαστηριακά δεδομένα.

Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται επίσης για τα συμπτώματα διαταραχής της ηπατικής λειτουργίας (π.χ. ίκτερος, κόπρανα ανοικτού χρώματος, σκούρα ούρα) και να ενθαρρύνεται ώστε να αναφέρει τα εν λόγω συμπτώματα στον ιατρό.

Η κλινική διάγνωση μιας σπάνιας, δυνητικά θανατηφόρας θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας (TTP) χαρακτηρίζεται από την παρουσία θρομβοπενίας, αιμολυτικής αναιμίας, νευρολογικών συμπτωμάτων που ομοιάζουν με εκείνα ενός παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου ή ενός εγκεφαλικού επεισοδίου ή νεφρικής δυσλειτουργίας και πυρετού. Η έναρξη μπορεί να είναι αιφνίδια. Οι περισσότερες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί στο διάστημα των 8 πρώτων εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας.

Λόγω του κινδύνου θανατηφόρας έκβασης, σε περίπτωση υποψίας θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας θα πρέπει ο ασθενής να έρχεται σε επαφή με μια ομάδα ειδικών γιατρών.

Η θεραπεία με πλασμαφαίρεση έχει αναφερθεί ότι βελτιώνει την πρόγνωση. Επειδή η χορήγηση αιμοπεταλίων μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο θρόμβωσης, θα πρέπει να αποφεύγεται, εφόσον είναι δυνατό.

Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα μεταξύ των θειενοπυριδινών

Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογηθούν για ιστορικό υπερευαισθησίας σε άλλη θειενοπυριδίνη (όπως είναι η κλοπιδογρέλη, η πρασουγρέλη) επειδή έχει αναφερθεί διασταυρούμενη αντιδραστικότητα στις θειενοπυριδίνες (βλ. παράγραφο 4.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες»). Οι θειενοπυριδίνες μπορεί να προκαλέσουν ήπιες έως σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις όπως εξάνθημα, αγγειοοίδημα ή αιματολογικές αντιδράσεις όπως θρομβοκυττοπενία και ουδετεροπενία. Οι ασθενείς που παρουσίασαν προηγούμενη αλλεργική αντίδραση και/ή αιματολογική αντίδραση σε μία θειενοπυριδίνη μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της ίδιας ή διαφορετικής αντίδρασης σε άλλη θειενοπυριδίνη. Συνιστάται η παρακολούθηση της διασταυρούμενης αντιδραστικότητας.

Αιμόσταση:

Η τικλοπιδίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται προσεκτικά από ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με ηπαρίνες, αντιπηκτικά από του στόματος και αντιαιμοπεταλιακά (βλ. παραγράφους 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση» και 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»). Ωστόσο, σε εξαιρετικές περιπτώσεις συγχρόνησης ο ασθενής πρέπει να βρίσκεται κάτω από στενή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»).

Σε περίπτωση ακόμη και ήσσονος σημασίας χειρουργικές επεμβάσεις (π.χ. αφαίρεση οδόντων) πρέπει να αναμένεται παράταση του χρόνου ροής. Εάν ο ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, η αγωγή πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 10 ημέρες πριν την επέμβαση (εκτός από τις περιπτώσεις όπου απαιτείται κατηγορηματικά η αντιθρομβωτική δράση) λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο αιμορραγίας που προκαλείται από το φαρμακευτικό προϊόν.

Η τικλοπιδίνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) (βλ. παράγραφο 4.5).

Σε περίπτωση επείγουσας χειρουργικής επέμβασης, 3 θεραπευτικές αγωγές πρέπει να εφαρμοσθούν μεμονωμένα ή σε συνδυασμό για να αποφευχθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας και παράτασης του χρόνου ροής: Επαναλαμβανόμενη χορήγηση 0,5-1 mg/kg μεθυλπρεδνιζολόνης i.v., δεσμοπρεσσίνη σε δοσολογία 0,2-0,4 μg/kg, μετάγγιση αιμοπεταλίων.

Ηπατική ανεπάρκεια:

Καθώς το φάρμακο μεταβολίζεται αποκλειστικά στο ήπαρ, πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με εξασθενημένη ηπατική λειτουργία. Σε περίπτωση υποψίας για ηπατική δυσλειτουργία, πρέπει να διεξάγεται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας, ειδικότερα κατά τους πρώτους μήνες της αγωγής και εάν εμφανισθεί ηπατίτιδα ή ίκτερος θα πρέπει να διακόπτεται η αγωγή και να διεξάγεται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες δεν παρουσιάστηκαν μη αναμενόμενα συμβάματα σε ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια και δεν υπάρχει εμπειρία αναφορικά με την προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με μεγαλύτερου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, ενδέχεται να είναι αναγκαία η μείωση της δοσολογίας της τικλοπιδίνης ή εντελώς η διακοπή αυτής σε περίπτωση που προκύψουν αιμορραγικά ή αιμοποιητικά προβλήματα.

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για κλινικά σημεία και συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών, ιδιαίτερα κατά τους 3 πρώτους μήνες της θεραπείας.

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Συνδυασμοί που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας:

Φάρμακα που σχετίζονται με κίνδυνο αιμορραγίας:

Αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας λόγω πιθανής αθροιστικής επίδρασης. Η συγχορήγηση φαρμάκων που σχετίζονται με κίνδυνο αιμορραγίας πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs)

Αυξάνεται ο κίνδυνος αιμορραγίας (συνέργεια της αντισυγκολλητικής δράσης των αιμοπεταλίων με την ερεθιστική δράση των NSAIDs επί του γαστροδωδεκαδακτυλικού βλεννογόνου). Εάν είναι απαραίτητη η χορήγηση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων απαιτείται στενή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση του ασθενούς.

Αντ αιμοπεταλιακά

Αυξάνεται ο κίνδυνος αιμορραγίας (συνέργεια της αντισυγκολλητικής δράσης των αιμοπεταλίων). Εάν είναι απαραίτητη η χορήγηση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων απαιτείται στενή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση του ασθενούς.

Σαλικυλικά παράγωγα

Αυξάνεται ο κίνδυνος αιμορραγίας (συνέργεια της αντισυγκολλητικής δράσης των αιμοπεταλίων και της ερεθιστικής δράσης των σαλικυλικών παραγώγων επί του γαστροδωδεκαδακτυλικού βλεννογόνου). Εάν είναι απαραίτητη η χορήγηση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων απαιτείται στενή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση του ασθενούς. Στην περίπτωση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης STENT(s), βλ. παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Αντιπηκτικά από το στόμα

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

Ηπαρίνες

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

Εκλεκτικοί Αναστολείς Επαναπρόσληψης της Σεροτονίνης (SSRIs)

Καθώς οι SSRIs μπορεί να επηρεάσουν την αιμοστατική λειτουργία των αιμοπεταλίων, κάτι που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας ιδιαίτερα υπό την παρουσία άλλων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, η ταυτόχρονη χορήγηση των SSRIs με την τικλοπιδίνη θα πρέπει να γίνεται με προσοχή

Πεντοξιφυλλίνη

Λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, η συγχορήγηση πεντοξιφυλλίνης και τικλοπιδίνης πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Συνδυασμοί που απαιτούν ειδικές προφυλάξεις:

Θεοφυλλίνη

Αύξηση των επιπέδων θεοφυλλίνης στο πλάσμα του αίματος με κίνδυνο υπερδοσολογίας (μείωση της πλασματικής κάθαρσης θεοφυλλίνης). Συνιστάται κλινική παρακολούθηση και εάν είναι απαραίτητο μέτρηση των επιπέδων θεοφυλλίνης στο πλάσμα.

Χρειάζεται προσαρμογή του δοσολογικού σχήματος της θεοφυλλίνης κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της θεραπείας με τικλοπιδίνη.

Διγοξίνη

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

Φαινοβαρβιτάλη

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

Φαινυτοΐνη

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η τικλοπιδίνη δεν μεταβάλλει τη δέσμευση της φαινυτοΐνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Ωστόσο η αλληλεπίδραση της τικλοπιδίνης και των μεταβολιτών της με την πρωτεϊνική δέσμευση δεν έχουν μελετηθεί *in vivo*. Σπάνια έχουν αναφερθεί υψηλά επίπεδα φαινυτοΐνης και κατ' επέκταση τοξικότητα όταν συγχορηγείται τικλοπιδίνη. Το φάρμακο αυτό θα πρέπει να δίνεται με προσοχή σε συνδυασμό με τικλοπιδίνη και θα ήταν σκόπιμο να επανεπιβεβαιωθούν τα επίπεδα της φαινυτοΐνης στο πλάσμα.

S-Κεταμίνη

Συγχορήγηση τικλοπιδίνης και S-κεταμίνης μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της S-κεταμίνης στο πλάσμα του αίματος κυρίως μέσω της αναστολής του μεταβολισμού της από το CYP2B6 (Βλέπε ενότητα 5.1 «Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες»).

Συγχορήγηση με άλλα φάρμακα:

Σε κλινικές δοκιμές η τικλοπιδίνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με β-αναστολείς, αναστολείς διαύλων ασβεστίου και διουρητικά. Δεν αναφέρθηκε κάποια κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η τικλοπιδίνη δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος με αναστρέψιμο τρόπο (98%) αλλά δεν αντιδρά στην πρωτεϊνική δέσμευση της προπρανολόλης, βασικό φάρμακο που επίσης δεσμεύεται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Η βιολογική ημίσεια ζωής της αντιτυρίνης που μεταβολίζεται μέσω του κυτοχρώματος P 450 παρατείνεται κατά 25% από τη συγχορήγηση με τικλοπιδίνη. Αυτό αναμένεται επίσης για ουσίες με παρόμοιο ηπατικό μεταβολισμό. Ιδιαίτερα για ουσίες με στενό θεραπευτικό εύρος, είναι αναγκαία η προσαρμογή της δόσης κατά την έναρξη, καθώς και μετά τη διακοπή της συγχορήγησης.

Η συγχορήγηση της τικλοπιδίνης με αντιόξινα οδηγεί σε 20-30% χαμηλότερα επίπεδα τικλοπιδίνης στο πλάσμα.

Η χρόνια θεραπεία με σιμετιδίνη αυξάνει σημαντικά τα επίπεδα τικλοπιδίνης στο πλάσμα.

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

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η ασφάλεια της τικλοπιδίνης δεν έχει επιβεβαιωθεί στην εγκυμοσύνη. Το «Όνομα Προϊόντος» δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν κρίνεται απολύτως απαραίτητο από το θεράποντα.

Γαλουχία

Μελέτες σε αρουραίους έχουν δείξει ότι η τικλοπιδίνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Η ασφάλεια της τικλοπιδίνης δεν έχει επιβεβαιωθεί σε θηλάζουσες μητέρες. Το «Όνομα Προϊόντος» δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη γαλουχία, εκτός εάν κρίνεται απολύτως απαραίτητο από το θεράποντα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της τικλοπιδίνης, όπως ζάλη, μπορεί να επηρεάσουν δυσμενώς την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Χρησιμοποιείται η ακόλουθη συχνότητα ταξινόμησης κατά CIOMS, όπου έχει εφαρμογή:

Πολύ συχνές ($\geq 10\%$), συχνές (≥ 1 έως $< 10\%$), όχι συχνές ($\geq 0,1$ έως $< 1\%$), σπάνιες ($\geq 0,01$ έως $< 0,1\%$), πολύ σπάνιες ($< 0,01\%$), συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Συχνότητα μη γνωστή
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος ¹	Ουδετεροπε-νία, περιλαμβανομένης της σοβαρής ουδετεροπενίας (βλ. παράγραφο 4.4), ακοκκιοκυ- ταραιμία	Μεμονωμένη θρομβοπενία ή σε εξαιρετικές περιπτώσεις συνοδευόμενη από αιμολυτική αναιμία. Σήψη και σηπτική καταπληξία μπορεί να είναι θανατηφόρες επιπλοκές της ακοκκιοκυ- ταραιμίας	Πανκυτταρο- πενία, απλασία του νωτιαίου μυελού, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, λευχαιμία (βλ. παράγραφο 4.4), θρομβοκυ- τάρωση		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Ανοσολογικές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν αλλεργικές αντιδράσεις, ηωσινοφιλία, αναφυλαξία, οίδημα Quincke, αρθραλγία, αγγειίτιδα, σύνδρομο λύκου, αλλεργική πνευμονοπάθεια, νεφροπάθεια από υπερ- ευαισθησία,	Διασταυρούμενη αντίδραστικότητα φαρμάκου με θειενοπυριδίνες (όπως κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη) (βλ. παράγραφο 4.4)

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Συχνότητα μη γνωστή
				μερικές φορές καταλήγουσα σε νεφρική ανεπάρκεια	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<u>Κεφαλαλγία, ζάλη</u>	<u>Αισθητικές διαταραχές (περιφερική νευροπάθεια)</u>	Εμβοές των ώτων		
Αγγειακές διαταραχές		Μώλωπες, εκχύμωση, επίσταξη, αιματουρία, αιμορραγία του επιπεφυκότα, περι- και μετεγχειρητικές αιμορραγίες, αιμορραγία που μπορεί να είναι σοβαρή, ενώ μερικές φορές έχουν παρατηρηθεί θανατηφόρες επιπτώσεις	Ενδοεγκεφα- λική αιμορραγία		
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, ναυτία	Πεπτικό έλκος (στομάχου ή δωδεκαδακτύ- λου)		Σοβαρή διάρροια με κολίτιδα (περιλαμβα- νομένης της λεμφοκυτ- ταρικής κολίτιδας)	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αύξηση των ηπατικών ενζύμων, αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης και των τρανσαμινα- σών (βλ. παράγραφο 4.4)	Αύξηση της χολερυθρίνης	Ηπατίτιδα (κυτταρολυ-τική ή/και χολοστατική)	Περιπτώσεις ηπατίτιδας αναφέρθηκαν με θανατηφόρα έκβαση, κεραυνοβόλος ηπατίτιδα	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Δερματικά εξανθήματα, ειδικότερα κηλιδοβλατι- δώδες ή κνιδώτικό, συχνά συνοδευόμενο από κνησμό, ενώ τα σχετικά εξανθήματα του δέρματος μπορεί να είναι γενικευμένα	Αποφολιδωτι-κή δερματίτιδα		Πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens Johnson, σύνδρομο Lyell	Έκζεμα / δερματίτιδα
Διαταραχές του					Διάμεση

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Συχνότητα μη γνωστή
αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου					πνευμονοπάθεια λόγω πνευμονίτιδας από υπερευαισθησία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης				Πυρετός	
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων στον ορό				

¹Οι γενικές εξετάσεις αίματος παρακολούθηθηκαν στενά σε δύο μεγάλες κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν σε 2.048 ασθενείς με παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο/ εγκεφαλικό επεισόδιο και αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με τικλοπιδίνη (πολυκεντρικές, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες CATS και TASS) (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά των πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:

Η αναφορά των πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα
Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Βασιζόμενοι στις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της τικλοπιδίνης, υπάρχει η πιθανότητα αιμορραγίας.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται πλύση στομάχου και λήψη άλλων γενικών υποστηρικτικών μέτρων. Εάν απαιτείται άμεση διόρθωση του παρατεταμένου χρόνου ροής, η μετάγγιση αιμοπεταλίων πιθανόν να αναστρέψει τα αποτελέσματα της τικλοπιδίνης (βλ. παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»). Δεν είναι δυνατό να πραγματοποιηθεί διύλιση της τικλοπιδίνης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας
Κωδικός ATC: B01A C05.

Η τικλοπιδίνη είναι ένας αναστολέας της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Προκαλεί ανάλογα με τη δόση, αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και απελευθέρωση ορισμένων αιμοπεταλιακών παραγόντων, καθώς και παράταση του χρόνου ροής του αίματος. Το φάρμακο δεν έχει εμφανή *in vitro* δραστηριότητα αλλά μόνο *in vivo*, αν και δεν υπάρχουν στοιχεία για κάποιο ενεργό μεταβολίτη.

Η τικλοπιδίνη ανταγωνίζεται τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, αναστέλλοντας την ένωση του ADP, υπεύθυνου για την ινωδογένεση, στη μεμβράνη των αιμοπεταλίων. Η τικλοπιδίνη δεν αναστέλλει την κυκλοοξυγενάση, όπως

συμβαίνει με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ. Το κυκλικό-AMP των αιμοπεταλίων δεν φαίνεται να διαδραματίζει ρόλο στο μηχανισμό δράσης του.

Η τικλοπιδίνη αναστέλει ισχυρά το κυτόχρωμα P450 (CYP2B6). Επίσης αναστέλει το CYP2C19 και το CYP2D6 με μειωμένη ικανότητα.

Ο χρόνος πήξης όπως μετράται με τη μέθοδο Ivy, με περιβραχιόνιο υπό πίεση στα 40 mmHg είναι τουλάχιστον διπλάσιος σε σχέση με τις αρχικές τιμές. Η παράταση του χρόνου πήξης του αίματος χωρίς τη χρήση περιβραχιονίου είναι λιγότερο εμφανής.

Στους περισσότερους ασθενείς, μία εβδομάδα μετά τη διακοπή της θεραπείας, ο χρόνος πήξης και οι λοιπές λειτουργικές εξετάσεις των αιμοπεταλίων επανέρχονται στις φυσιολογικές τιμές.

Αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων παρατηρείται τις δύο πρώτες ημέρες από τη χορήγηση 250 mg τικλοπιδίνης, 2 φορές ημερησίως. Το μέγιστο αντιαιμοπεταλιακό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται 5 έως 8 ημέρες μετά τη χορήγηση 250 mg, 2 φορές ημερησίως.

Σε θεραπευτική δόση, η τικλοπιδίνη αναστέλλει κατά 50-70% την αιμοπεταλιακή συσσώρευση, την προκαλούμενη από την ADP (2,5 μmol/l). Μικρότερες δόσεις συνοδεύονται από μικρότερη αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Το αποτέλεσμα της τικλοπιδίνης στον κίνδυνο αγγειακών επεισοδίων μελετήθηκε σε αρκετές τυφλές, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες.

Σε μια μελέτη που συγκρίνει τικλοπιδίνη και ακετυλοσαλικυλικό οξύ (Μελέτη Τικλοπιδίνης Ακετυλοσαλικυλικού οξέος σε Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο ή TASS) είχαν συμπεριληφθεί 3.069 ασθενείς που είχαν υποστεί παροδική ισχαιμική προσβολή ή ελαφρύ εγκεφαλικό επεισόδιο και παρακολούθηθηκαν για τουλάχιστον 2 έως και 5 χρόνια. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, η τικλοπιδίνη ελάττωσε σημαντικά τον κίνδυνο θανατηφόρου ή μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 27% ($p=0,011$) σε σύγκριση με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ. Κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου, όταν ο κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου είναι μεγαλύτερος, η ελάττωση του κινδύνου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) σε σύγκριση με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ ήταν 48%. Η ελάττωση ήταν όμοια σε άνδρες και γυναίκες.

Σε μια μελέτη που συνέκρινε τικλοπιδίνη και placebo (την Αμερικανο-Καναδική Μελέτη Τικλοπιδίνης ή CATS), 1.073 ασθενείς οι οποίοι είχαν εμπειρία από προηγούμενο αθηροθρομβωτικό εγκεφαλικό επεισόδιο είχαν κάνει θεραπεία μέχρι 3 χρόνια. Η τικλοπιδίνη ελάττωσε σημαντικά τον ολικό κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 34% ($p=0,017$) σε σύγκριση με το placebo. Κατά τον πρώτο χρόνο, η ελάττωση του κινδύνου μοιραίου και όχι μοιραίου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου έναντι του placebo ήταν 33%.

Σε μια μελέτη που συνέκρινε την τικλοπιδίνη και το placebo (η Σουηδική Πολυκεντρική Μελέτη Τικλοπιδίνης ή STIMS) είχαν συμπεριληφθεί 687 ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ασθενούς από την είσοδό του έως την τελική αξιολόγηση ήταν 5,6 χρόνια.

Η τικλοπιδίνη ελάττωσε σημαντικά τη συνολική θνησιμότητα κατά 29% ($p=0,015$). Η συχνότητα εμφάνισης καρδιακών και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (θανατηφόρων ή μη) μειώθηκε κατά 41% ($p=0,007$).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά τη χορήγηση μιας καθορισμένης εφάπαξ δόσης από το στόμα, η τικλοπιδίνη εμφανίζει ταχεία απορρόφηση και η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα εμφανίζεται περίπου δύο ώρες μετά τη λήψη.

Η απορρόφηση είναι πρακτικά πλήρης. Η χορήγηση της τικλοπιδίνης μετά τα γεύματα βελτιώνει τη βιοδιαθεσιμότητα.

Η τικλοπιδίνη μεταβολίζεται ευρέως στο ήπαρ. Μετά την από του στόματος χορήγηση μιας δόσης ραδιοεπισημασμένης τικλοπιδίνης, το 50-60% αυτής ανευρίσκεται στα ούρα και το υπόλοιπο στα κόπρανα.

Τα επίπεδα σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα εμφανίζονται μετά από 7 έως 10 μέρες από τη χορήγηση 250 mg 2 φορές ημερησίως. Ο μέσος χρόνος ημίσειας απέκκρισης της τικλοπιδίνης, σε θεραπευτικά επίπεδα, είναι περίπου 30 με 50 ώρες. Ωστόσο, η αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων δεν σχετίζεται με τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν εφαρμόζεται.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμιά ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

- *Ημερομηνία πρώτης άδειας:*
- *Ημερομηνία ανανέωσης άδειας:*

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

2. Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **TICLOPIDINE HYDROCHLORIDE** ορίζεται ως εξής:

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή
Τικλοπιδίνη υδροχλωρική (Ticlopidine hydrochloride)

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμη και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το «Όνομα Προϊόντος» και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το «Όνομα Προϊόντος»
3. Πώς να πάρετε το «Όνομα Προϊόντος»
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το «Όνομα Προϊόντος»
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το «Όνομα Προϊόντος» και ποια είναι η χρήση του

Το «Όνομα Προϊόντος» περιέχει τη δραστική ουσία τικλοπιδίνη. Ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που λέγονται αντιαιμοπεταλιακά γιατί δρουν πάνω σε ειδικά κύτταρα του αίματος που λέγονται αιμοπετάλια, τα οποία συμμετέχουν στη διαδικασία πήξης του αίματος.

Σε ασθενείς με πρόσφατο εγκεφαλικό επεισόδιο μειώνει τον κίνδυνο ενός νέου επεισοδίου, και το κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου ή αγγειακού θανάτου.

Σε ασθενείς με ισχαιμία του εγκεφάλου ή του αμφιβληστροειδή προστατεύει από την εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου.

Σε ασθενείς με διαλείπουσα χωλότητα για τη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Πρόληψη και διόρθωση αιμοπεταλιακών ανωμαλιών στους νεφροπαθείς υπό χρόνια αιμοκάθαρση σε μονάδες τεχνητού νεφρού όταν υπάρχει δυσανεξία στο ακετυλοσαλικυλικό οξύ.

Πρόληψη υποξείων αποφράξεων, οι οποίες συμβαίνουν μετά από ενδοστεφανιαία πρόθεση STENT(s) σε συνδυασμό με ακετυλοσαλικυλικό οξύ.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το «Όνομα Προϊόντος»

Μην πάρετε το «Όνομα Προϊόντος»

σε περίπτωση αλλεργίας στη τικλοπιδίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στη παράγραφο 6).

- αν έχετε αιμορραγική προδιάθεση.
- αν έχετε οργανικά τραύματα με τάση για αιμορραγία: π.χ. γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος κατά τη διάρκεια του παροξυσμού, αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης.
- αν έχετε αιματολογικές διαταραχές
- αν έχετε ιστορικό αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην τικλοπιδίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του «Όνομα Προϊόντος».

- αν έχετε ιστορικό λευκοπενίας, θρομβοπενίας και ακοκκιοκυτταραιμίας.
- αν είστε έγκυος ή θηλάζετε.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το «Όνομα Προϊόντος»

Έχουν παρατηρηθεί αιματολογικές και αιμορραγικές διαταραχές. Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία έχει αναφερθεί ακοκκιοκυτταραιμία, πανκυτταροπενία και σπάνιες περιπτώσεις λευχαιμίας.

Βαριάς μορφής και μερικές φορές θανατηφόρες αιματολογικές και αιμορραγικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες») μπορεί να παρουσιαστούν, ιδιαίτερα όταν σχετίζονται με:

- Πλημμελή παρακολούθηση του ασθενούς, καθυστέρηση της διάγνωσης και μη λήψη των κατάλληλων θεραπευτικών μέτρων για ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Ταυτόχρονη χορήγηση με αντιπηκτικά ή αντιαιμοπεταλιακά, όπως η ασπιρίνη και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Ωστόσο, στην περίπτωση της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης STENT(s) το «Όνομα Προϊόντος» μπορεί να συνδυαστεί με ασπιρίνη (100 έως 325 mg ημερησίως) για περίπου ένα μήνα μετά την εμφύτευση.

Γι' αυτό το λόγο είναι σημαντικό να ακολουθούνται πιστά οι οδηγίες όσον αφορά στις ενδείξεις, τις προφυλάξεις κατά τη χρήση και τις αντενδείξεις όπως αυτές αναφέρονται στην άδεια του προϊόντος.

Αιματολογικός έλεγχος

Συνιστάται γενική εξέταση αίματος με λευκοκυτταρικό τύπο και μέτρηση των αιμοπεταλίων κατά την έναρξη της θεραπείας και κατόπιν κάθε δεύτερη εβδομάδα για τους 3 πρώτους μήνες θεραπείας και εντός 15 ημερών μετά τη διακοπή της θεραπείας με «Όνομα Προϊόντος» εάν η θεραπεία διακοπεί μέσα στους 3 πρώτους μήνες. Όταν τα ουδετερόφιλα πέσουν κάτω από $1.500/\text{mm}^3$, πρέπει να επιβεβαιωθούν οι τιμές. Αν επιβεβαιωθεί η παρουσία ουδετεροπενίας (< 1.500 ουδετερόφιλα/ mm^3) ή θρομβοπενίας (< 100.000 αιμοπετάλια/ mm^3), θα πρέπει να διακοπεί η λήψη του φαρμάκου.

Λόγω της μακράς ημίσειας ζωής της υδροχλωρικής τικλοπιδίνης, συνιστάται κάθε ασθενής που διακόπτει για οποιονδήποτε λόγο εντός των πρώτων 90 ημερών, να υποβάλλεται σε μια συμπληρωματική αιματολογική εξέταση με διαφορετικό τύπο των λευκοκυττάρων του αίματος δύο εβδομάδες μετά από τη διακοπή της θεραπείας. Οι παράμετροι της αιματολογικής εξέτασης, περιλαμβανομένου του διαφορετικού τύπου των λευκοκυττάρων του αίματος και της μέτρησης των αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι να επανέλθουν στα φυσιολογικά επίπεδα.

Κλινικός έλεγχος

Είναι αναγκαίο να ενημερώνεται ο ασθενής για τα σημεία και τα συμπτώματα που δυνητικά έχουν σχέση με την ουδετεροπενία (πυρετός, πονόλαιμος, έλκη στη στοματική κοιλότητα), θρομβοπενία ή/και προβλήματα αιμόστασης (παρατεταμένη ή μη αναμενόμενη αιμορραγία, εκχύμωση, πορφύρα, κόπρανα σκούρου χρώματος) ή θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP) (βλ. παρακάτω).

Είναι σημαντικό να καθοδηγούνται οι ασθενείς ώστε να αναστέλλουν τη φαρμακευτική αγωγή και να συμβουλευονται αμέσως τον ιατρό τους στην περίπτωση που εμφανιστεί ένα από τα παραπάνω σημεία ή συμπτώματα. Η απόφαση αναφορικά με την επανάληψη της θεραπείας μπορεί να λαμβάνεται μόνο αφού ληφθούν υπόψη τα κλινικά και τα εργαστηριακά δεδομένα.

Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται επίσης για τα συμπτώματα της ηπατίτιδας (π.χ. ίκτερος, κόπρανα ανοικτού χρώματος, σκούρα ούρα) και να ενθαρρύνεται ώστε να αναφέρει τα εν λόγω συμπτώματα στον ιατρό.

Η κλινική διάγνωση μιας σπάνιας, δυνητικά θανατηφόρας θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας (TTP) χαρακτηρίζεται από την παρουσία θρομβοπενίας, αιμολυτικής αναιμίας, νευρολογικών συμπτωμάτων που ομοιάζουν με εκείνα ενός παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου ή ενός εγκεφαλικού επεισοδίου ή νεφρικής δυσλειτουργίας και πυρετού. Η έναρξη μπορεί να είναι αιφνίδια. Οι περισσότερες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί στο διάστημα των 8 πρώτων εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας.

Λόγω του κινδύνου θανατηφόρας έκβασης, σε περίπτωση υποψίας θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας θα πρέπει ο ασθενής να έρχεται σε επαφή με μια ομάδα ειδικών γιατρών.

Η θεραπεία με πλασμαφαίρεση έχει αναφερθεί ότι βελτιώνει την πρόγνωση. Επειδή η χορήγηση αιμοπεταλίων μπορεί να προκαλέσει αυξημένη θρόμβωση, θα πρέπει να αποφεύγεται, εφόσον είναι δυνατό.

Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα μεταξύ των θειενοπυριδινών

Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογηθούν για ιστορικό υπερευαισθησίας σε άλλη θειενοπυριδίνη (όπως είναι η κλοπιδογρέλη, η πρασουγρέλη) επειδή έχει αναφερθεί διασταυρούμενη αντιδραστικότητα στις θειενοπυριδίνες (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»). Οι θειενοπυριδίνες μπορεί να προκαλέσουν ήπιες έως σοβαρές

αλλεργικές αντιδράσεις όπως εξάνθημα, αγγειοοίδημα ή αιματολογικές αντιδράσεις όπως θρομβοκυττοπενία και ουδετεροπενία. Οι ασθενείς που παρουσίασαν προηγούμενη αλλεργική αντίδραση και/ή αιματολογική αντίδραση σε μία θειενοπυριδίνη μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της ίδιας ή διαφορετικής αντίδρασης σε άλλη θειενοπυριδίνη. Συνιστάται η παρακολούθηση της διασταυρούμενης αντιδραστικότητας.

Αιμόσταση:

Η τικλοπιδίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται προσεκτικά από ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Το «Όνομα Προϊόντος» δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με ηπαρίνες, αντιπηκτικά από του στόματος και αντιαιμοπεταλιακά (βλ. παράγραφο 2 «Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το «Όνομα Προϊόντος»»). Ωστόσο, σε εξαιρετικές περιπτώσεις συγχρόνησης ο ασθενής πρέπει να βρίσκεται κάτω από στενή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 2.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή ουσίες»).

Σε περίπτωση ακόμη και ήσσονος σημασίας χειρουργικές επεμβάσεις (π.χ. αφαίρεση οδόντων) πρέπει να αναμένεται παράταση του χρόνου ροής. Εάν ο ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση, η αγωγή πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 10 ημέρες πριν την επέμβαση (εκτός από τις περιπτώσεις όπου απαιτείται κατηγορηματικά η αντιθρομβωτική δράση) λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο αιμορραγίας που προκαλείται από το φαρμακευτικό προϊόν.

Η τικλοπιδίνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) (βλ. παράγραφο 2).

Σε περίπτωση επείγουσας χειρουργικής επέμβασης, 3 θεραπευτικές αγωγές πρέπει να εφαρμοσθούν μεμονωμένα ή σε συνδυασμό για να αποφευχθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας και παράτασης του χρόνου ροής: Επαναλαμβανόμενη χορήγηση 0,5-1 mg/kg μεθυλπρεδνιζολόνης i.v., δεσμοπρεσσίνη σε δοσολογία 0,2-0,4 mg/kg, μετάγγιση αιμοπεταλίων.

Ηπατική ανεπάρκεια:

Καθώς το φάρμακο μεταβολίζεται αποκλειστικά στο ήπαρ, πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με εξασθενημένη ηπατική λειτουργία.

Σε περίπτωση υποψίας για ηπατική δυσλειτουργία, πρέπει να διεξάγεται έλεγχος της λειτουργίας του ήπατος, ειδικότερα κατά τους πρώτους μήνες της αγωγής και εάν εμφανισθεί ηπατίτιδα ή ίκτερος θα πρέπει να διακόπτεται η αγωγή και να διεξάγεται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας.

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες δεν παρουσιάστηκαν μη αναμενόμενα συμβάματα σε ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια και δεν υπάρχει εμπειρία αναφορικά με την προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με μεγαλύτερου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, ενδέχεται να είναι αναγκαία η μείωση της δοσολογίας του «Όνομα Προϊόντος» ή εντελώς η διακοπή αυτού σε περίπτωση που προκύψουν αιμορραγικά ή αιμοποιητικά προβλήματα.

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για κλινικά σημεία και συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών, ιδιαίτερα κατά τους 3 πρώτους μήνες της θεραπείας.

Παιδιά και έφηβοι

Δε συνιστάται η χρήση του «Όνομα Προϊόντος» σε παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και «Όνομα Προϊόντος»

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Συνδυασμοί που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας:

Φάρμακα που σχετίζονται με κίνδυνο αιμορραγίας:

Αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας λόγω πιθανής αθροιστικής επίδρασης. Η συγχρόνηση φαρμάκων που σχετίζονται με κίνδυνο αιμορραγίας πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs)

Αυξάνεται ο κίνδυνος αιμορραγίας (συνέργεια της αντισυγκολλητικής δράσης των αιμοπεταλίων με την ερεθιστική δράση των NSAIDs επί του γαστροδωδεκαδακτυλικού βλεννογόνου). Εάν είναι απαραίτητη η χορήγηση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων απαιτείται στενή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση του ασθενούς.

Αντιαιμοπεταλιακά

Αυξάνεται ο κίνδυνος αιμορραγίας (συνέργεια της αντισυγκολλητικής δράσης των αιμοπεταλίων). Εάν είναι απαραίτητη η χορήγηση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων απαιτείται στενή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση του ασθενούς.

Σαλικυλικά παράγωγα

Αυξάνεται ο κίνδυνος αιμορραγίας (συνέργεια της αντισυγκολλητικής δράσης των αιμοπεταλίων και της ερεθιστικής δράσης των σαλικυλικών παραγώγων επί του γαστροδωδεκαδακτυλικού βλεννογόνου). Εάν είναι απαραίτητη η χορήγηση τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων απαιτείται στενή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση του ασθενούς. Στην περίπτωση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης STENT(s), βλ. παράγραφο 3 «Πως να πάρετε το «Όνομα Προϊόντος»» και 2 «Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το «Όνομα Προϊόντος»».

Αντιπηκτικά από του στόματος

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

Ηπαρίνες

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

Εκλεκτικοί Αναστολείς Επαναπρόσληψης της Σεροτονίνης (συμπεριλαμβανομένων αλλά χωρίς να περιορίζονται στην φλουοξετίνη ή στην φλουβοξαμίνη), φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως για τη θεραπεία της κατάθλιψης.

Καθώς οι SSRIs μπορεί να επηρεάσουν την αιμοστατική λειτουργία των αιμοπεταλίων, κάτι που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας ιδιαίτερα υπό την παρουσία άλλων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, η ταυτόχρονη χορήγηση των SSRIs με την τικλοπιδίνη θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Πεντοξιφυλλίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την ασθενή κυκλοφορία του αίματος σε χέρια και πόδια)

Λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, η συγχορήγηση πεντοξιφυλλίνης και τικλοπιδίνης πρέπει να γίνεται με προσοχή.

S-Κεταμίνη

Συγχορήγηση τικλοπιδίνης και S-κεταμίνης μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της S-κεταμίνης στο πλάσμα του αίματος κυρίως μέσω της αναστολής του μεταβολισμού της από το CYP2B6.

Συνδυασμοί που απαιτούν ειδικές προφυλάξεις:

Θεοφυλλίνη

Αύξηση των επιπέδων θεοφυλλίνης στο πλάσμα του αίματος με κίνδυνο υπερδοσολογίας (μείωση της πλασματικής κάθαρσης θεοφυλλίνης). Συνιστάται κλινική παρακολούθηση και εάν είναι απαραίτητο μέτρηση των επιπέδων θεοφυλλίνης στο πλάσμα.

Χρειάζεται προσαρμογή του δοσολογικού σχήματος της θεοφυλλίνης κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της θεραπείας με τικλοπιδίνη.

Διγοξίνη

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

Φαινοβαρβιτάλη

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

Φαινυτοΐνη

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η τικλοπιδίνη δεν μεταβάλλει τη δέσμευση της φαινυτοΐνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Ωστόσο η αλληλεπίδραση της τικλοπιδίνης και των μεταβολιτών της με την πρωτεϊνική δέσμευση δεν

έχουν μελετηθεί *in vivo*. Σπάνια έχουν αναφερθεί υψηλά επίπεδα φαινουϊνης και κατ' επέκταση τοξικότητα όταν συγχωρηγείται τικλοπιδίνη. Το φάρμακο αυτό θα πρέπει να δίνεται με προσοχή σε συνδυασμό με το «Όνομα Προϊόντος» και θα ήταν σκόπιμο να επανεπιβεβαιωθούν τα επίπεδα της φαινουϊνης στο πλάσμα.

Συγχωρήγηση με άλλα φάρμακα:

Σε κλινικές δοκιμές η τικλοπιδίνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με β-αναστολείς, αναστολείς διαύλων ασβεστίου και διουρητικά. Δεν αναφέρθηκε καμιά κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση.

Η βιολογική ημίσεια ζωής της αντιτυρίνης που μεταβολίζεται μέσω του κυτοχρώματος P 450 παρατείνεται κατά 25% από τη συγχωρήγηση με τικλοπιδίνη. Αυτό αναμένεται επίσης για ουσίες με παρόμοιο ηπατικό μεταβολισμό. Ιδιαίτερα για ουσίες με στενό θεραπευτικό εύρος, είναι αναγκαία η προσαρμογή της δόσης κατά την έναρξη, καθώς και μετά τη διακοπή της συγχωρήγησης.

Η συγχωρήγηση του «Όνομα Προϊόντος» με αντιόξινα οδηγεί σε 20-30% χαμηλότερα επίπεδα τικλοπιδίνης στο πλάσμα.

Η χρόνια θεραπεία με σιμετιδίνη αυξάνει σημαντικά τα επίπεδα του «Όνομα Προϊόντος» στο πλάσμα.

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί μείωση των επιπέδων της κυκλοσπορίνης στο αίμα. Γι' αυτό, τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο αίμα θα πρέπει να ελέγχονται σε περιπτώσεις συγχωρήγησης.

Κύηση και θηλασμός

Η ασφάλεια του φαρμάκου δεν έχει επιβεβαιωθεί στην εγκυμοσύνη. Το «Όνομα Προϊόντος» δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν κρίνεται απολύτως απαραίτητο από το θεράποντα.

Αν θηλάζετε μην πάρετε το «Όνομα Προϊόντος», εκτός εάν κρίνεται απολύτως απαραίτητο από το θεράποντα, επειδή η ασφάλεια του φαρμάκου προς το βρέφος δεν έχει επιβεβαιωθεί.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του «Όνομα Προϊόντος», όπως ζάλη, μπορεί να επηρεάσουν δυσμενώς την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

3. Πώς να πάρετε το «Όνομα Προϊόντος»

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Χορηγείται από του στόματος.

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται κατά τη διάρκεια των γευμάτων.

Ενήλικες

Η συνήθης δοσολογία είναι ένα δισκίο δύο φορές την ημέρα κατά τη διάρκεια των γευμάτων.

Στην περίπτωση της πρόληψης υποξείας απόφραξης μετά από ενδοστεφανιαία πρόθεση STENT(s), η αγωγή μπορεί να αρχίζει αμέσως πριν ή αμέσως μετά την εμφύτευση των STENT(s) και θα πρέπει να συνεχίζεται για περίπου ένα μήνα (2 δισκία ημερησίως) σε συνδυασμό με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) (100 έως 325 mg ημερησίως).

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Δε συνιστάται η χρήση του «Όνομα Προϊόντος» σε παιδιά και εφήβους.

Ηλικιωμένοι

Οι βασικές κλινικές μελέτες έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με μέσο όρο ηλικίας 64 ετών. Αν και η φαρμακοκινητική της τικλοπιδίνης μεταβάλλεται στα ηλικιωμένα άτομα, η φαρμακολογική και θεραπευτική δράση στο δοσολογικό σχήμα των 500 mg ημερησίως δεν επηρεάζονται από την ηλικία.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση «Όνομα Προϊόντος» από την κανονική

Βασίζόμενοι στις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες του «Όνομα Προϊόντος» υπάρχει η πιθανότητα αιμορραγίας.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται πλύση στομάχου και λήψη άλλων γενικών υποστηρικτικών μέτρων.

Εάν απαιτείται άμεση διόρθωση του παρατεταμένου χρόνου ροής, η μετάγγιση αιμοπεταλίων πιθανόν να αναστρέψει τα αποτελέσματα του «Όνομα Προϊόντος» (βλ. παράγραφο 2 «Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το «Όνομα Προϊόντος»»).

Δεν είναι δυνατό να πραγματοποιηθεί διύλιση της τικλοπιδίνης.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το «Όνομα Προϊόντος»

Εάν πρέπει να λαμβάνετε το φάρμακο συνεχώς και παραλείψετε μία δόση, θα πρέπει να πάρετε τη δόση αυτή το ταχύτερο δυνατό. Εάν όμως πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση μη λάβετε τη δόση που παραλείψατε, αλλά συνεχίστε κανονικά τη θεραπεία.

Μη διπλασιάζετε τις δόσεις.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Χρησιμοποιείται η ακόλουθη συχνότητα ταξινόμησης κατά CIOMS, όπου έχει εφαρμογή:

Πολύ συχνές ($\geq 10\%$), συχνές (≥ 1 έως $< 10\%$), όχι συχνές ($\geq 0,1$ έως $< 1\%$), σπάνιες ($\geq 0,01$ έως $< 0,1\%$), πολύ σπάνιες ($< 0,01\%$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος ¹	Ουδετεροπενία, περιλαμβανομένης της σοβαρής ουδετεροπενίας (βλ. παράγραφο 2.4), ακοκκιοκυτταραιμία	Μεμονωμένη θρομβοπενία ή σε εξαιρετικές περιπτώσεις συνοδευόμενη από αιμολυτική αναιμία. Σήψη και σηπτική καταπληξία μπορεί να είναι θανατηφόρες επιπλοκές της ακοκκιοκυτταραιμίας	Πανκυτταροπενία, απλασία του νωτιαίου μυελού, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, λευχαιμία (βλ. παράγραφο 2.4), θρομβοκυτάρωση		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Ανοσολογικές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν αλλεργικές αντιδράσεις, ηωσινοφιλία, αναφυλαξία, οίδημα Quincke, αρθραλγία, αγγειίτιδα, σύνδρομο λύκου, αλλεργική πνευμονοπάθεια, νεφροπάθεια από υπερ-ευαισθησία, μερικές φορές καταλήγουσα σε νεφρική ανεπάρκεια	Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα φαρμάκου με μια κατηγορία φαρμάκων, όπως είναι η κλοπιδογρέλη, η πρασουγρέλη (βλ. παράγραφο 2.4)
Διαταραχές του νευρικού	<u>Κεφαλαλγία,</u> <u>ζάλη</u>	<u>Αισθητικές</u> <u>διαταραχές</u>	Εμβοές των ωτών		

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
συστήματος		(περιφερική νευροπάθεια)			
Αγγειακές διαταραχές		Μώλωπες, εκχύμωση, επίσταξη, αιματοουρία, αιμορραγία του επιπεφυκότα, περι- και μετεγχειρητικές αιμορραγίες, αιμορραγία που μπορεί να είναι σοβαρή, ενώ μερικές φορές έχουν παρατηρηθεί θανατηφόρες επιπτώσεις	Ενδοεγκεφα-λική αιμορραγία		
Διαταραχές του γαστρεντερι-κού	Διάρροια, ναυτία	Πεπτικό έλκος (στομάχου ή δωδεκαδακτύ-λου)		Σοβαρή διάρροια με κολίτιδα (περιλαμβα- νομένης της λεμφοκυτ-ταρικής κολίτιδας)	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αύξηση των ηπατικών ενζύμων, αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης και των τρανσαμινα- σών (βλ. παράγραφο 2.4)	Αύξηση της χολερυθρίνης	Ηπατίτιδα (κυτταρολυ-τική ή/και χολοστατική)	Περιπτώσεις ηπατίτιδας αναφέρ- θηκαν με θανατηφόρα έκβαση, κεραυνοβό-λος ηπατίτιδα	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Δερματικά εξανθήματα, ειδικότερα κηλιδοβλατι- δώδες ή κνιδωτικό, συχνά συνοδευόμενο από κνησμό, ενώ τα σχετικά εξανθήματα του δέρματος μπορεί να είναι γενικευμένα	Αποφολιδωτι-κή δερματίτιδα		Πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens Johnson, σύνδρομο Lyell	Έκζεμα / Δερματίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού					Διάμεση πνευμονοπά-

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου					θεια λόγω πνευμονίτιδας από υπερευαισθη- σία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης				Πυρετός	
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκερι- δίων στον ορό				

¹Οι γενικές εξετάσεις αίματος παρακολούθηθηκαν στενά σε δύο μεγάλες κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν σε 2.048 ασθενείς με παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο/ εγκεφαλικό επεισόδιο και αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με τικλοπιδίνη (πολυκεντρικές, ελεγχόμενες κλινικές μελέτες CATS και TASS) (βλ. παράγραφο 2.4).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το «Όνομα Προϊόντος»

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το «Όνομα Προϊόντος»

Τα άλλα συστατικά είναι:

Εμφάνιση του «Όνομα Προϊόντος» και περιεχόμενο της συσκευασίας

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παραγωγός:

Παραγωγός

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Τηλέφωνο Κέντρου Δηλητηριάσεων: +30 210 77 93 777

3. Οι δικαιούχοι και αντιπρόσωποι υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου.
4. Κατόπιν των ανωτέρω παύει να ισχύει η εγκύκλιός μας με αρ.**13493/15-02-2017** .

Αποδέκτης:

Ετ. : SANOFI-AVENTIS AEΒΕ
Λεωφ. Συγγρού 348, Κτίριο Α□,
176 74, Καλλιθέα

Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΔΣ/ΕΟΦ

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΦΙΛΙΠΠΟΥ

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ:

1. Δ/νση Δ/κών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Τμήμα Έκδοσης & Κωδ. Αποφάσεων
2. Γραμματεία Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων