

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Tagren 250 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 250 mg tiklopidinklorida, što odgovara 219,64 mg tiklopidina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Filmom obložena tableta je okrugle, blago izbočene, bijele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Za sprječavanje tromboembolijskog moždanog udara u bolesnika nakon prolaznog ishemijskog napada (TIA), reverzibilnog ishemijskog neurološkog deficita (RIND) ili za profilaksu u bolesnika koji su preživjeli tromboembolijski moždani udar (sekundarna profilaksa). Ove indikacije vrijede samo za bolesnike u kojih nije prihvatljivo liječenje acetilsalicilatnom kiselinom.

Za sprječavanje agregacije trombocita u bolesnika na hemodijalizi ili s arterijskim šantom ako postoji netolerancija na lijekove s acetilsalicilatnom kiselinom.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli:

Uobičajena doza Tagrena u svim indikacijama je 1 tableta (250 mg) dva puta na dan. Dnevna doza od 500 mg tiklopidina ne smije se prekoračiti.

Trajanje liječenja je određeno kliničkom slikom. U većini slučajeva indicirana je dugotrajna terapija.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena tiklopidina u djece i adolescenata zbog nedostatka podataka iz kliničkih ispitivanja.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre:

Tiklopidin se uglavnom razgrađuje u jetri, stoga se mora s posebnim oprezom primjenjivati u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Način primjene

Tagren se uzima kroz usta.

Da bi se izbjegle, odnosno smanjile moguće gastrointestinalne nuspojave poput mučnine i proljeva, dnevnu dozu je potrebno podijeliti u dvije doze i uzeti uz dva glavna obroka (nakon što je pola obroka pojedeno).

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Ako postoje trenutni ili ako se u anamnezi navode poremećaji krvi kao što su leukopenija, trombocitopenija, ili agranulocitoza.
- Hemoragijska dijateza, bolesti povezane s produljenjem vremena krvarenja, kao i lezije organa povezanih s povećanim rizikom od krvarenja, poput akutnog čira želuca/crijeva ili hemoragijskog akutnog ishemijskog moždanog udara.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Od iznimne je važnosti strogo se pridržavati odobrenih indikacija, kontraindikacija i upozorenja u vezi Tagrena.

Mogu se pojaviti hematološke i hemoragijske nuspojave. U iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi agranulocitoze, pancitopenije ili rijetki slučajevi leukemije.

Mogu se pojaviti ozbiljne, ponekad fatalne, hematološke i hemoragijske nuspojave (vidjeti dio 4.8.), posebno povezane s:

- neodgovarajućim praćenjem, kasnom dijagnozom i neodgovarajućim terapijskim mjerama za nuspojave;
- istodobnom primjenom drugih lijekova koji povećavaju rizik od krvarenja kao što su npr. antikoagulansi ili inhibitori agregacije trombocita, poput acetilsalicilatne kiseline i nesteroidnih protuupalnih lijekova (vidjeti dio 4.5.). Međutim, u slučaju ugradnje stenta, tiklopidin se mora kombinirati s acetilsalicilatnom kiselinom (100 do 325 mg dnevno) tijekom približno jednog mjeseca nakon ugradnje.

Svi bolesnici moraju biti pažljivo nadzirani u pogledu znakova kliničkih promjena i simptoma nuspojava, osobito tijekom prva 3 mjeseca liječenja.

Poremećaji krvi

Radi pravodobnog otkrivanja poremećaja krvi preporučuje se redovito praćenje krvne slike s diferencijalnom krvnom slikom i brojem trombocita prije početka liječenja i svakih 14 dana tijekom prva tri mjeseca liječenja.

Ako se, iz bilo kojeg razloga, prekine liječenje tiklopidinom unutar prva 3 mjeseca liječenja, potrebno je ponovno 14 dana nakon prekida liječenja napraviti pretragu diferencijalne kompletne krvne slike i broja trombocita, zbog dugog poluvijeka tiklopidinklorida u plazmi. Prekid terapije obično dovodi do normalizacije broja krvnih stanica. Potrebno je pratiti diferencijalnu krvnu sliku dok se broj leukocita i trombocita ne vrate na normalne vrijednosti.

Ako broj neutrofila padne ispod $1500/\text{mm}^3$, odmah se moraju ponoviti krvni testovi. Ako se potvrdi prisutnost neutropenije (neutrofilni $<1500/\text{mm}^3$) ili trombocitopenije (trombociti $<100\,000/\text{mm}^3$) primjenu lijeka treba prekinuti.

Poremećaji krvi obično se primijete tijekom prva 3 mjeseca nakon početka liječenja, i u nekim slučajevima se javljaju u kombinaciji sa znakovima infekcije ili drugih kliničkih simptoma.

Krvarenje i operacije

Bolesnici koji imaju povećan rizik od krvarenja primjerice nakon povreda, operacije ili kod drugih patoloških stanja, moraju biti pod posebnim nadzorom.

Tagren se ne smije davati u kombinaciji s heparinima, oralnim antikoagulansima ili inhibitorima agregacije trombocita. Međutim, u iznimnim slučajevima kombiniranog liječenja, potrebno je pobliže kliničko i laboratorijsko praćenje (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Čak i u slučaju manjih kirurških zahvata (npr. vađenja zuba), očekuje se produljeno vrijeme krvarenja. Ako se bolesnik mora podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu, liječenje treba, kad god je to moguće, prekinuti barem deset dana prije operativnog zahvata (osim u slučajevima u kojima se izričito traži antitrombocitno djelovanje) s obzirom na povećan rizik od krvarenja uzrokovanog lijekom.

U slučaju neplaniranog ili hitnog kirurškog zahvata, da bi se minimizirao rizik od krvarenja i produljenog vremena krvarenja, potrebno je razmotriti primjenu sljedećih lijekova samostalno ili u kombinaciji: kortikosteroidi s vazokonstriktivnim svojstvima (0,5 do 1 mg/kg metilprednizolona i.v.), dezmopresin (u dozi od 0,2 do 0,4 µg/kg), ili koncentrat trombocita prilagođen tipu tkiva.

Unakrsne reakcije s tienopiridinima

Bolesnike treba ispitati na preosjetljivost na druge tienopiridine (npr. klopidogetrel, prasugrel) jer su zabilježene unakrsne reakcije s njima (vidjeti dio 4.8.). Tienopiridini mogu uzrokovati blage do teške alergijske reakcije (npr. osip na koži i angioedem) ili hematološke reakcije (npr. trombocitopenija i neutropenija). U bolesnika koji su u prošlosti razvili alergijsku i/ili hematološku reakciju na neki tienopiridin postoji povećani rizik da će se takve ili neke druge reakcije pojaviti također kod primjene drugog tienopiridina. Preporučuje se praćenje znakova preosjetljivosti u bolesnika s poznatom alergijom na tienopiridine.

Oštećenje funkcije jetre

Tagren treba oprezno primjenjivati u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre jer se tiklopidin opsežno metabolizira u jetri.

Tijekom prvih mjeseci liječenja može doći do oštećenja funkcije jetre, kao što su hepatitis i žutica, što može biti opasno po život (vidjeti dio 4.8.).

Ako postoji sumnja na oštećenje funkcije jetre, potrebno je pratiti parametre funkcije jetre, osobito tijekom prva 4 mjeseca liječenja.

Ako se razvije hepatitis ili žutica, liječenje tiklopidinom mora se prekinuti i napraviti testove funkcije jetre.

Trombotička trombocitopenična purpura [TTP]; Moschcowitzov sindrom

Klinički znakovi rijetke, ali potencijalno fatalne trombotične trombocitopenične purpore (TTP) obuhvaćaju: trombocitopeniju, hemolitičku anemiju, vrućicu, neurološke simptome slične onima tranzitorne ishemijske atake (TIA) ili moždanog udara i simptome oštećenja funkcije bubrega.

Simptomi se mogu pojaviti iznenadno i mogu biti različitih razina težine te u različitim kombinacijama. Većina slučajeva zabilježena je u prvih 8 tjedana od početka terapije. Zbog rizika od fatalnih ishoda, u slučaju sumnje na TTP, potrebno se posavjetovati sa specijalistom - hematologom ili hospitalizirati bolesnika u odgovarajuću kliniku.

Liječenje plazmaferezom može značajno poboljšati prognozu. S obzirom da primjena trombocita može dovesti do povećanog stvaranja tromba, treba je izbjegavati ako je to moguće.

Obveza obavještanja

Bolesnika je potrebno informirati o znakovima i simptomima koji su karakteristični za neutropeniju (vrućica, grlobolja, ulkusi u oralnoj šupljini), trombocitopeniju i/ili poremećenu hemostazu (produljeno ili neočekivano krvarenje, hematomi, purpura, stolica poput katrana) ili trombotičnu trombocitopeničnu purpuru (vidjeti tekst iznad).

Potrebno je savjetovati bolesnika da prekine uzimanje lijeka i odmah se obrati svom liječniku ako se pojavi bilo koji od gore navedenih znakova ili simptoma. Odmah je potrebno napraviti testove krvi. Odluka o nastavku liječenja može se donijeti samo nakon uzimanja u obzir kliničkog stanja bolesnika i laboratorijskih nalaza.

Bolesnika treba također informirati o simptomima hepatitisa (npr. žutica, blijeda stolica, tamni urin) te da ih mora prijaviti liječniku ako se pojave.

Oštećenje funkcije bubrega

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima nisu se pojavili neočekivani problemi u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega te ne postoji iskustvo s prilagođavanjem doze u bolesnika s većim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega. Međutim, u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega možda će biti potrebno smanjiti dozu tiklopidina ili ga potpuno prestati primjenjivati ako se pojave hemoragični ili hematopoetski problemi.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena u djece i adolescenata zbog nedostatka podataka iz kliničkih ispitivanja.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Pojačano djelovanje

Istodobno liječenje s lijekovima koji povećavaju sklonost krvarenju dovodi do povećanog rizika od krvarenja, stoga treba izbjegavati sljedeće lijekove:

- nesteroidni protuupalni lijekovi poput acetilsalicilatne kiseline i drugih salicilata (povećana inhibicija agregacije trombocita te pojačan učinak NSAID na gastrointestinalnu sluznicu).
- inhibitori agregacije trombocita (pojačanje antiagregacijskog djelovanja na trombocite)
- peroralni antikoagulansi, heparin (kombinacija antikoagulacijskog djelovanja i antiagregacijskog djelovanja na trombocite).

Ako nije moguće izbjeći primjenu tiklopidina u kombinaciji s ovim lijekovima, neophodno je pažljivo nadziranje kliničkih i laboratorijskih parametara kako bi se provjerio hemostatski status bolesnika (primjerice, praćenje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV) kod terapije heparinom ili protrombinskog vremena (INR) kod terapije oralnim antikoagulansima). U slučaju ugradnje stenta, vidjeti dio 4.4.

Kod prelaska s lijeka koji sadrže acetilsalicilatnu kiselinu na Tagren, treba uzeti u obzir da tiklopidin može pojačati rezidualne učinke acetilsalicilatne kiseline.

Dugotrajno liječenje cimetidinom znatno povećava razine tiklopidina u plazmi.

Istodobnom primjenom Tagrena i teofilina dolazi do povećanja razine teofilina u plazmi (smanjen klirens teofilina iz plazme). Zbog rizika od predoziranja teofilinom, potrebno je kliničko praćenje te praćenje razina teofilina u plazmi. Doziranje teofilina mora se prilagoditi tijekom i nakon liječenja tiklopidinom.

Poluvijek fenazona u plazmi, koji se metabolizira putem sustava citokroma P 450, produljuje se za 25% tijekom istodobne primjene tiklopidina u terapijskim dozama. Sličan učinak može se očekivati kod tvari sa sličnim metabolizmom u jetri (npr. određeni anksiolitici i hipnotici). Također treba uzeti u obzir moguće produljenje poluvijeka u plazmi u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

U ovim slučajevima, da bi se održale optimalne terapijske doze u krvi, potrebna je prilagodba doziranja prije i nakon liječenja Tagrenom, posebno kod tvari s uskim terapijskim indeksom.

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (od engl. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, SSRI)

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni SSRI i tiklopidina, s obzirom da SSRI utječu na aktivaciju trombocita i povećavaju rizik od krvarenja.

Pentoksifilin

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni pentoksifilina i tiklopidina zbog povećanog rizika od krvarenja.

Smanjeno djelovanje

Nakon istodobne primjene tiklopidina i antacida primijećeno je smanjenje razine tiklopidina u plazmi za 20–30%.

U vrlo rijetkim slučajevima, istodobna primjena s ciklosporinom dovela je do smanjenja razine

ciklosporina u krvi. Stoga treba pratiti razine ciklosporina u krvi i po potrebi prilagoditi dozu.

Istodobna primjena tiklopidina i digoksina dovodi do malog smanjenja (oko 15%) razina digoksina u plazmi. Ne očekuje se promjena terapijskih učinaka digoksina.

Ostale interakcije

U ispitivanjima provedenim na zdravim ispitanicima, dugotrajna primjena fenobarbitala nije imala učinka na antiagregacijsko djelovanje tiklopidina na trombocite.

Nisu ustanovljene klinički značajne interakcije između tiklopidina i blokatora beta-receptora, antagonista kalcijevih kanala i diuretika. *In vitro* ispitivanja ne ukazuju na interakcije s tvarima koje se također jako vežu na proteine, kao što su propranolol ili fenitoin. Međutim, nisu provedena *in vivo* ispitivanja interakcija vezanja za proteine između tiklopidina i njegovih metabolita i fenitoina. Stoga je potreban oprez prilikom istodobne primjene fenitoina i tiklopidina. Zabilježeni su rijetki slučajevi povećanja razine fenitoina i toksičnosti fenitoina pri istodobnom propisivanju tiklopidina. Potrebno je prilagoditi doziranje fenitoina, ako je potrebno.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nije ustanovljena sigurnost primjene tiklopidina u trudnoći. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala reproduktivnu toksičnost pri visokim dozama (vidjeti dio 5.3.). Tagren se ne smije primjenjivati u trudnoći, osim ako to nije neophodno potrebno.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tiklopidin u majčino mlijeko. Ispitivanja na štakorima pokazala su da se tiklopidin izlučuje u mlijeko. Nije utvrđena sigurnost primjene tiklopidina tijekom dojenja, stoga se Tagren ne smije primjenjivati tijekom dojenja. Ako je liječenje neophodno za vrijeme dojenja, dojenje treba prekinuti.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tiklopidin utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Mogu se javiti simptomi poput omamljenosti ili mučnine, posebno u slučaju istodobnog unosa alkohola.

4.8. Nuspojave

Učestalost nuspojava klasificirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Klasifikacija po organskom sustavu	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nije poznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava¹	Promjene u krvnoj slici, kao što je neutropenija ili teška neutropenija (vidjeti dio 4.4.), agranulocitoza, obično praćena smanjenjem	Trombocitopenija ($< 80\ 000/\text{mm}^3$), izolirana ili popraćena hemolitičkom anemijom. Sepsa i septički šok mogu biti teške komplikacije agranulocitoze	Aplazija koštane srži ili pancitopenija, i potencijalno fatalna trombotična trombocitopenična purpura ([TTP],		Zabilježene su hematološke nuspojave opasne po život (vidjeti dio 4.4.)

	mijeloidnih prekursorskih stanica u koštanoj srži		Moschcowitzov sindrom), leukemija (vidjeti dio 4.4.), trombocitoza		
Poremećaji imunološkog sustava				Imunološke reakcije s različitim manifestacijama, poput alergijskih reakcija kože, anafilaktičke reakcije, angioedema, artralgijske, vaskulitisa, alergijskog pneumonitisa, sistemskog eritemskog lupusa, eozinofilije, nefritis, koji može dovesti do zatajenja bubrega	Unakrsna preosjetljivost na tienopiridine (npr. klopidogrel, prasugrel) (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaji metabolizma i prehrane		Anoreksija			
Psijatrijski poremećaji			Nesаница, nervoza, depresivno raspoloženje		
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja, vrtoglavica	Senzorički poremećaji (periferna neuropatija)	Intrakranijalno krvarenje, omamljenost, poremećaj okusa, tinitus		
Poremećaji srca			Palpitacije		
Krvožilni poremećaji		Hemoragične nuspojave poput hematoma, ekhimoza, epistaksa, hematurije i gastrointestinalnog krvarenja, konjunktivalna hemoragija, peri- i postoperativna sklonost krvarenju.			

		Zabilježene su teške ili fatalne hemoragijske nuspojave (vidjeti dio 4.4.)			
Poremećaji probavnog sustava	Gastrointestinalni poremećaji (npr. proljev, mučnina, povraćanje i sl.)	Gastrointestinalni ulkus		Težak proljev s kolitisom (uključujući limfocitni kolitis) ²	
Poremećaji jetre i žuči	Porast jetrenih enzima, alkalne fosfataze i transaminaze (vidjeti dio 4.4.)	Povišen bilirubin	Poremećaji funkcije jetre npr. hepatitis (citolitički i/ili kolestatski), kolestatska žutica	Zabilježeni su slučajevi oštećenja funkcije jetre s fatalnim ishodom, fulminantni hepatitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Kožni osip, osobito makulopapularni ili urtikarija, često s pruritusom; ovi kožni osipi mogu biti teški i generalizirani	Eksfolijativni dermatitis		Erythema multiforme, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom)	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Astenija, bol na različitim mjestima	Znojenje, malaksalost	Vrućica	
Pretrage	Povišene razine HDL-a, LDL-a, VLDL-a, kolesterola i triglicerida u serumu ³				

¹ Krvna slika pažljivo se pratila u dva opsežna klinička ispitivanja (multicentrična, kontrolirana klinička ispitivanja – CATS i TASS) provedena na 2048 bolesnika s TIA (tranzitornom ishemijskom atakom)/moždanim udarom koji su liječeni tiklopidinom (vidjeti dio 4.4.).

² Kod težih oblika nuspojave liječenje treba prekinuti. U slučaju teškog proljeva, bolesnike je potrebno rehidrirati. Upute za primjenu navedene su u dijelu 4.2.

³ 1 do 4 mjeseca nakon početka terapije se koncentracije u serumu bile su 8 do 10% iznad početnih vrijednosti. Nije prijavljen daljnji porast s nastavkom liječenja. Omjeri različitih lipidnih komponenti međusobno (posebno HDL naspram LDL kolesterola) ostali su nepromijenjeni. Klinička ispitivanja pokazala su da ovaj učinak ne ovisi o dobi, spolu, unosu alkohola ili dijabetesu. Također ne postoji povezanost s kardiovaskularnim rizicima. Vidjeti dio 4.4.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja, potrebno je uzeti u obzir povećan rizik od krvarenja, povezan s farmakodinamičkim svojstvima tiklopidina.

U ispitivanjima na životinjama, zabilježeni su slučajevi teških gastrointestinalnih poremećaja nakon predoziranja.

U slučaju predoziranja preporučene mjere uključuju, uz pozorno praćenje stanja bolesnika, izazivanje povraćanja, ispiranje želuca i ostale opće suportivne mjere.

Tiklopidin se ne može ukloniti dijalizom.

Produljeno vrijeme krvarenja moguće je korigirati primjenom sljedećih lijekova samostalno ili u kombinaciji: kortikosteroidi s vazokonstriktivnim svojstvima (metilprednizolon), DDAVP-a (dezmopresin) ili koncentrat trombocita prilagođen tipu tkiva (vidjeti dio 4.4.).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antitrombotici, inhibitori agregacije trombocita osim heparina
ATK oznaka: B01AC05

Tiklopidin sprječava agregaciju trombocita koju izaziva adenozin difosfat (ADP) i smanjuje adhezivnost trombocita. Oralno primijenjena djelatna tvar uzrokuje o dozi i vremenu ovisnu inhibiciju agregacije trombocita i oslobađanje faktora trombocita te produljenje vremena krvarenja. Tiklopidin ne pokazuje značajnu *in vitro* aktivnost, ali aktivni metabolit u ljudi još nije identificiran.

Tiklopidin modificira funkciju membrane trombocita inhibirajući vezanje trombocita i fibrinogena inducirano ADP-om te međusobne interakcije trombocita. Točan mehanizam djelovanja nije u potpunosti razjašnjen. Međutim, za razliku od acetilsalicilatne kiseline, tiklopidin nema učinak koji djeluje na antagonizam prostaciklina i tromboksana. Koncentracija cAMP u trombocitima čini se da nema utjecaja na učinak tiklopidina.

Pri terapijskim dozama se ADP-om u koncentraciji od 2,5 $\mu\text{mol/l}$ inhibira inducirana agregacija trombocita za 50 do 70%. Niže doze imaju odgovarajući manji inhibicijski učinak.

Inhibicija agregacije trombocita nastaje u roku od 2 dana nakon doziranja 2 x 250 mg tiklopidinklorida/dan. Maksimalna svojstva ovog učinka pojavljuju se 5 do 8 dana nakon početka liječenja kod primjene 2 puta dnevno po 250 mg.

Metodom *Simplat-Template* s izmjerenim tlakom od 40 mmHg određeno vrijeme krvarenja produljuje se dva puta u usporedbi s početnim vrijednostima. Produljenje vremena krvarenja bez kongestije manje je izraženo.

Učinak tiklopidina na funkciju trombocita je ireverzibilan. Tako se inhibira vezanje fibrinogena nakon ispiranja trombocita kao i agregacija trombocita nakon resuspendiranja u puferiranom mediju.

U većine bolesnika, vrijeme krvarenja i ostali testovi funkcije trombocita su se normalizirali unutar tjedan dana nakon prekida liječenja tiklopidinom. Pri preporučenim terapijskim dozama, tiklopidin nema drugih značajnih farmakoloških učinaka, osim inhibicije funkcije trombocita.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Nakon oralne primjene pojedinačne terapijske doze tiklopidinklorid se brzo i gotovo potpuno apsorbira. Vršne vrijednosti u plazmi postižu se oko 2 sata nakon primjene. Bioraspoloživost se povećava ako se tiklopidin uzima nakon obroka. S obzirom da trenutno nije dostupan oblik tiklopidina za ubrizgavanje, ne može se odrediti apsolutna bioraspoloživost.

Stanje ravnoteže u plazmi (engl. *steady-state*) postiže se nakon 7 do 10 dana primjene 250 mg tiklopidinklorida 2 puta dnevno. Srednje poluvrijeme eliminacije u stanju ravnoteže iznosi oko 30 do 50 sati. Međutim, koncentracije lijeka u plazmi ne koreliraju s njegovim inhibitornim djelovanjem na agregaciju trombocita.

Tiklopidin se reverzibilno (do 98%) veže za proteine plazme, pretežno za albumin u serumu i lipoproteine. U širokom rasponu koncentracije ne dolazi do saturacije kapaciteta za vezanje za ta dva proteina nije. Nasuprot tome, vezanje na alfa₁-glikoprotein pokazuje zasićenost. Neki od metabolita kovalentno se vežu na proteine plazme.

Tiklopidin se uglavnom metabolizira u jetri. U urinu nije pronađen nepromijenjeni oblik tiklopidina. Nakon oralne primjene radioaktivno obilježenog tiklopidina, 50-60% radioaktivnog metabolita pronađeno je u urinu, a 23-30% u stolici. Postoji enterohepatička cirkulacija.

Oštećenje funkcije jetre

Bolensnici s oštećenjem funkcije jetre nakon jednokratne i višekratne primjene lijeka imali su višu razinu nepromijenjenog oblika tiklopidina u plazmi u odnosu na zdrave ispitanike.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost

Ispitivanja akutne toksičnosti tiklopidinklorida nakon peroralne primjene zabilježila su da je LD₅₀ u miševa iznosio između 600 i 850 mg/kg, a u štakora 1500–1938 mg/kg tjelesne težine. U pavijana je oralni LD₅₀ iznosio 5 g/kg tjelesne težine.

Točna vrijednost akutne toksičnosti nije se mogla utvrditi zbog izraženog emetičkog učinka u ovih životinjskih vrsta. Simptomi koji su doveli do smrti manifestirali su se kao živčani poremećaji s povećanjem djelotvorne doze djelatne tvari.

Kronična toksičnost

U ispitivanjima kronične toksičnosti, provedenim na štakorima i pavijanama, jetra se pokazala kao organ koji je najviše pogođen. Međutim, rezultati ispitivanja na životinjama (u štakora i pavijana: povećanje težine jetre, porast razine citokroma P450 s blagom inhibicijom njegove aktivnosti, u štakora dodatno: hiperkolesterolemija, hipertrofija hepatocita, proliferacija endoplazmatskog retikuluma), ne mogu se direktno prenijeti na ljude.

Rezultati ispitivanja specifične hematotoksičnosti bili su slični. Nije pronađen prikladan životinjski model kojim bi se mogle odgovarajuće objasniti promjene u krvnoj slici u ljudi.

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti izvedena na štakorima, miševima i zečevima ne ukazuju na teratogenost tiklopidina.

Pri maksimalnim dozama primijenjenim u miševa (200 mg tiklopidinklorida/kg/dan) te pri dozama toksičnim za majku u štakora (400 mg/kg/dan) uočeni su znakovi fetotoksičnosti u obje vrste životinja (povećanje fetalne resorpcije, smanjenje fetalnog rasta, poremećeno okoštavanje).

U kunića nisu primijećeni fetotoksični učinci čak ni pri dozama toksičnim za majku (200 mg tiklopidinklorida/kg/dan).

Nisu zabilježeni štetni učinci na plodnost.

Mutageni ili kancerogeni potencijal

Nema podataka da tiklopidin ima mutageni ili kancerogeni potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra

Celuloza, mikrokristalična
Kukuruzni škrob
Povidon
Citratna kiselina, bezvodna
Stearatna kiselina
Magnezijev stearat

Film ovojnica

Hipromeloza
Talk
Titanijev dioksid (E171)
Propilenglikol

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (PVC/Al): 30 filmom obloženih tableta, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-052341478

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. lipnja 1994.
Datum posljednje obnove odobrenja: 13. studenoga 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Veljača, 2019.