

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TROMBOLİZ 75 mg kaplı tablet

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Dipiridamol 75 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz (sığır kaynaklı) 24 mg

Sukroz 84,06 mg

Ponceau 4 R 0,25 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Draje.

Kırmızı renkli, yuvarlak, bikonveks kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Tromboliz, kumarin antikoagülanlarla birlikte kalp kapakçığı replasmanının postoperatif tromboembolik komplikasyonlarının önlenmesinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tavsiye edilen günlük doz, günde 3 veya 4 kez 75 mg (1 şeker kaplı tablet)'dir.

Uygulama şekli:

TROMBOLİZ draje ağızdan alınır. İlaç yemeklerden önce aç karnına kullanılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Veri mevcut değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği klinik olarak kanıtlanmadığı sürece dipiridamol dozunun kısıtlanmaması önerilir.

Pediyatrik popülasyon:

TROMBOLİZ 'in 12 yaşın altındaki çocuklarda etkinliği ve güvenilirliği bilinmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Veri mevcut değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Ürünün herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Dipiridamol diğer özelliklerinin yanı sıra vazodilatör gibi etki gösterir. Stabil olmayan anjina ve/veya yakın zamanda kalp krizi geçiren, sol karıncık çıkış yolu darlığı veya hemodinamik instabilite de (dekompanse kalp yetmezliği v.b) dahil olmak üzere ciddi kalp damar hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Miyastenia gravisli hastalarda, dipiridamol dozajındaki değişikliklerden sonra tedavinin yeniden düzenlenmesi gerekli olabilir (Bkz. İlaç Etkileşimleri).

Koagülasyon bozuklukları olan hastalarda TROMBOLİZ dikkatli kullanılmalıdır.

Çok az sayıdaki vakada, değişik ölçülerde (taş kuru ağırlığına göre %70'e kadar) safra taşlarına dahil olduğu gösterilmiş olan konjuge olmamış dipiridamol bildirilmiştir. Bu hastaların hepsi, yükselen kolanjit bulgularına sahip ve birkaç yıl oral dipiridamol ile tedavi edilmiş olan yaşlı hastalardır. Bu hastalarda dipiridamolün safra taşlarına sebep olduğunu gösteren bulgular yoktur. Ancak, safra içinde konjuge dipiridamolün bakteriyal deglukuronidasyonu, safra taşlarında dipiridamolün bulunmasından sorumlu olabilir.

Gebe kalmayı planlayan hastalarda, gebelikte ve laktasyon dönemlerinde dikkatli

kullanılmalıdır.

Bu tıbbi ürün laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün şeker içermektedir. KÜB önerisi: Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi (örneğin glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu) olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün ponceau 4R içermektedir. Alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Dipiridamol, adenozinin plazma seviyelerini ve kardiyovasküler etkilerini artırır. Eğer dipiridamolle beraber kullanılması gerekiyorsa adenozin dozu ayarlanmalıdır.

Aspirin ve dipiridamol'un trombosit hareketliliğini arttıran etkilerine dair bulgular vardır.

Antasitlerin uygulanması TROMBOLİZ'in etkisini azaltabilir. TROMBOLİZ'in oral antikoagülanların etkisini arttırabilme olasılığı vardır.

Dipiridamol antikoagülanlar ve asetil salisilik asitle kombine kullanıldığında, bu preparatlar için intolerans ve riskler gözlemlenmelidir. Asetil salisilik aside dipiridamol eklenmesi kanama olaylarının insidansını arttırmaz. Dipiridamol varfarinle birlikte uygulandığında, kanama, varfarinin tek başına uygulanmasında gözleneneye göre daha fazla sıklıkta veya şiddette değildir.

Dipiridamol kan basıncını düşüren ilaçların hipotansif etkisini arttırabilir ve kolinesteraz inhibitörlerin antikolinesteraz etkilerini etkisiz hale getirebilir bu nedenle miyastenia gravis şiddetlenebilir.

Kan basıncını düşüren ilaçların hipotansif etkilerini arttırabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Hamilelikteki güvenilirliğiyle ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır, fakat dipiridamol zararlı etkiler göstermeksizin yıllardan beri kullanılmaktadır. Hayvan çalışmaları zararlı etkiler göstermemiştir. İlaç, özellikle ilk trimesterde anne için beklenen yarar fetüste gözlenebilecek olası riskten fazla değilse hamilelikte kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm. 5.3).

Laktasyon dönemi

Dipiridamol'un plazma konsantrasyonunun yaklaşık %6'sı sütle atılır. Bu yüzden sadece doktor tarafından alınması gerekli olduğu düşünülmüşse TROMBOLİZ, laktasyon süresince kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsan fertilitesi üzerindeki etkilerini araştırmak için TROMBOLİZ 'le yürütülen bir çalışma yoktur.

Dipiridamol ile yapılan klinik olmayan çalışmalar fertilite bakımından doğrudan veya dolaylı olarak zararlı etkileri olduğunu göstermemiştir (Bkz. Bölüm. 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine etkilerine dair çalışmalar yapılmamıştır.

Ancak, hastalara dipiridamol tedavisi sırasında baş dönmesi gibi yan etkilerin olabileceği bildirilmelidir. Eğer hastalarda baş dönmesi oluyorsa, araç ve makine kullanımı gibi tehlikeli işlerden mümkünse kaçınmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Terapötik dozlarda advers etkiler, genellikle hafif ve geçicidir.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ve $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ve $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ve $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (mevcut olan verilere göre sıklık tahmini yapılamayan) şeklindedir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık, anjiyoödem

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Anjina pektoris

Bilinmiyor: Taşikardi

Vasküler hastalıklar

Bilinmiyor: Hipotansiyon, ateş basması

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Diyare, bulantı

Yaygın: Kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kızarıklık

Bilinmiyor: Ürtiker

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Miyalji

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

Bilinmiyor: İşlem sonrası hemoraji, operatif hemoraji

Dipiridamolün safra taşlarına dahil olabileceği gösterilmiştir (Bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemler).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar:

Gözlem sayısının azlığı nedeniyle, dipiridamol doz aşımıyla ilgili deneyimler kısıtlıdır. Sıcaklık hissi, yüz kızarması, terleme, huzursuzluk, zayıflık hissi, baş dönmesi ve anjinal şikayetler gibi semptomlar beklenebilir. Kan basıncında düşüş ve taşikardi gözlemlenebilir.

Tedavi:

Semptomatik tedavi önerilir. Ksantin türevlerinin uygulanması (aminofilin gibi) dipiridamol doz aşımının hemodinamik etkisini tersine çevirebilir. Dokulara geniş ölçüde dağılımı ve ağırlıklı olarak hepatik olarak elimine edilmesi nedeniyle dipiridamolün geliştirilmiş atılım prosedürleri ile erişilebilir olması muhtemel değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Trombosit agregasyon inhibitörleri (Heparin hariç)

ATC kodu: B01AC07

Dipiridamol, eritrosit, trombosit ve *in vitro* ve *in vivo* olarak endotelial hücreler içine adenozin alımını inhibe eder; maksimum inhibisyon oranı %80 ve terapötik konsantrasyonlarda doza bağlı olarak meydana gelir (0.5 - 2 µg/mL). Dolayısıyla, lokal olarak platelet A₂ reseptörü üzerinden etki ederek, adenozinin konsantrasyonu arttırıp trombosit adenilat siklazını uyarır, böylece, trombosit cAMP seviyelerini arttırır.

Bu durumda, PAF, kollajen ve ADP gibi çeşitli uyarılara yanıt olarak trombosit agregasyonu inhibe edilir. Azaltılmış trombosit agregasyonu normal seviyelere doğru trombosit tüketimini azaltır. Buna ek olarak, adenozinin vazodilatör etkisi vardır ve bu dipiridamolun yaptığı vazodilasyonda rol oynayan mekanizmalarından biridir.

Dipiridamol çeşitli dokularda fosfodiesterazı (PDE) inhibe eder. cAMP-PDE inhibisyonunu zayıf olmasına rağmen, terapötik seviyeler cGMP-PDE'yi inhibe eder, böylece EDRF (NO olarak tanımlanan endotel kökenli gevşetici faktör) tarafından üretilen cGMP'deki artışlar çoğalır.

Dipiridamol ayrıca endotelde prostasiklin sentezini ve salınımını uyarır.

Dipiridamol koruyucu mediyatör 13-HODE (13- hidroksioktadekanoik asit) konsantrasyonunun artması yoluyla subendotelial yapının trombojenisitesini azaltır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Şeker kaplı tablet dozundan sonra gastrik boşalma ve tabletin çözünmesiyle ilişkili 10-15 dakika gecikme zamanı vardır. Bundan sonra ilaç hızla absorbe edilir ve 1 saat sonra pik plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. Kararlı durum koşullarında günde üç kez 75 mg ile geometrik ortalama (oran) pik plazma konsantrasyonları 1,86 µg/mL (1,23 - 3,27 µg/mL) ve çukur 0,13 µg/mL (0,06 - 0,26 µg/mL)'dir. Günde 4 kez 75 mg ile ilişkili pik konsantrasyonları 1,54 µg/mL (0,975 - 2,17 µg/mL), çukur konsantrasyonu 0,269 µg/mL (0,168 - 0,547 µg/mL)'dir. Günde 4 kez 100 mg ile ilişkili pik konsantrasyonları 2,36 µg/mL (1,13 - 3,81 µg/mL), çukur konsantrasyonu 0,432 µg/mL (0,186 - 1,38 µg/mL)'dir. Tek doz uygulamasından sonra dipiridamol dozu doğrusallığı 25-150 mg aralığında gösterilmiştir.

Deneysel sonuçlarda olduğu gibi farmakokinetik değerlendirmelerde kararlı durum koşullarında günde üç kez veya günde dört kez doz rejiminin en uygun uygulama olduğunu gösterir. Kararlı durumda dipiridamol tablet tedavisi, oral solüsyon uygulamasıyla karşılaştırıldığında mutlak biyoyararlanım yaklaşık %60 ve bağıl biyoyararlanım yaklaşık %95'tir. Bu durum kısmen ya da tam olmayan emilim ve uygulanan dozun yaklaşık

1/3'ünün bertaraf edildiği karaciğerden ilk geçiş etkisine kısmen bağlıdır.

Dağılım:

Yüksek lipofilikliği (log P 3.92 (n-oktanol/0.1 N, NaOH)) nedeniyle dipiridamol, birçok organa dağılır.

Klinik olmayan çalışmalar dipiridamolün tercihen karaciğere sonra akciğerler, böbrekler, dalak ve kalbe dağıldığını, önemli ölçüde kan-beyin bariyerine geçmediği ve çok düşük miktarda plasental transferi olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda klinik olmayan veriler dipiridamolün sütle atıldığını göstermektedir.

Dipiridamolün proteine bağlanması %97-99'dur, öncelikli olarak alfa 1-asit glikoprotein ve albümine bağlanır.

Biyotransformasyon:

Dipiridamolün metabolizması karaciğerde gerçekleşir. Dipiridamol glukuronik asitle konjugasyonla ana formu monoglukuronide ve az miktarda diglukuronide metabolize edilir. Plazmadaki toplam miktarın %80'i ana bileşiktir, oral uygulamayla toplam miktarın %20'si monoglukuroniddir.

Eliminasyon:

Dipiridamol uygulamasından sonra dominant yarı ömür 2,2-3 saat aralığında hesaplanmıştır. Uzatılmış terminal yarı ömür yaklaşık olarak 15 saat olarak gözlenmiştir. 2 gün boyunca günde üç kez ve günde dört kez olan rejimlerde kararlı duruma ulaşıldığı kanıtlandığı gibi bu terminal eliminasyon fazı toplam EAA'nın küçük bir kısmını temsil ettiği için nispeten küçük bir öneme sahiptir. Tekrarlanan doz uygulaması ile, ilacın önemli bir birikimi bulunmamaktadır. Ana bileşiğin renal atılımı (<% 0,5) göz ardı edilebilir. Glukuronid metabolitlerinin üriner atılımı düşüktür (%5), metabolitler çoğunlukla (%95) safra yoluyla dışkıda, birazı entero-hepatik geri dönüşümle atılır. Toplam klerens yaklaşık 250 ml/dk ve ortalama kalış süresi yaklaşık 8 saattir (asıl MRT sonucu yaklaşık 6,4 saat ve ortalama emilimi 1,4 saattir).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı kişilerde (> 65 yaş) plazma konsantrasyonları (EAA olarak tanımlanan) tablet tedavisinde %50 daha yüksektir ve 200 mg dipiridamol modifiye salınımlı kapsül alımında genç kişilerden (<55 yaş) yaklaşık %30 daha yüksektir. Farklılığın nedeni temel olarak klerensin azalmasıdır; absorpsiyon benzer görünmektedir. ESPS2 çalışmasında yaşlı hastalarda plazma konsantrasyonlarında benzer artış gözlenmiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda dipiridamolün plazma konsantrasyonlarında değişiklik gözlenmemiştir, fakat glukuronidlerde artış (farmakodinamik olarak inaktif) gözlenmiştir. Karaciğer yetmezliği klinik olarak kanıtlanmadığı sürece dipiridamol dozunun kısıtlanmaması önerilir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek atılımı çok düşük (%5) olduğu için, böbrek yetmezliği durumlarında farmakokinetiklerde herhangi bir değişiklik beklenmez.

ESPS2 çalışmasında kreatinin klerensi yaklaşık olarak 15 mL/dk ile >100 mL/dk arasında değişen hastalarda veriler yaş farklılıkları için düzeltildiğinde dipiridamolün ya da dipiridamolün glukuronid metabolitinin farmakokinetiklerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Dipiridamol kapsamlı bir şekilde hayvan modellerinde incelenmiştir ve insanlarda terapötik doza eşdeğer dozlarda klinik olarak önemli bir bulgu gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mısır nişastası

Laktoz (sığırcı kaynaklı)

Jelatin (sığırcı kaynaklı)

Talk

Magnezyum stearat

Kolloidal silikon dioksit

Kroskarmelloz sodyum

Şellak

Sukroz

Talk

Arap zımkı

Ponceau 4 R

Polietilen Glikol 6000

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen spesifik bir geçimsizliđi yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

50 ve 90 şeker kaplı tablet içeren PVC/ Alüminyum blister ambalajlarda.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

KOÇAK FARMA İlaç ve Kimya Sanayi AŞ.

Bağlarbaşı, Gazi Cad. 64-66

Üsküdar / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

216/21

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.06.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ