

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ticlopidine-1A Pharma, 250 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 250 mg tyklopidyny chlorowodoru (*Ticlopidini hydrochloridum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie powikłaniom zakrzepicy tętnic (tj. udar mózgu, przemijający napad niedokrwienności mózgu, zawał mięśnia sercowego) po przebytym udarze niedokrwienności mózgu w przebiegu miażdżycy.

Zapobieganie incydentom niedokrwienności, szczególnie w obrębie naczyń wieńcowych, u pacjentów z miażdżycą zarostową tętnic kończyn dolnych w fazie chromania przestankowego.

Zapobieganie podostrej zakrzepicy naczyń wieńcowych po angioplastyce z zastosowaniem endoprotez naczyń wieńcowych (tzw. stentów).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Zwykle stosuje się 250 mg tyklopidyny dwa razy na dobę podczas posiłków.

W zapobieganiu podostrej zakrzepicy naczyń wieńcowych po angioplastyce z zastosowaniem endoprotez naczyń wieńcowych leczenie należy rozpoczynać bezpośrednio przed lub w dniu założenia stentu, a następnie kontynuować podawanie produktu przez 4 do 6 tygodni w dawce 2 tabletki na dobę (500 mg) jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (od 100 do 325 mg/dobę). Po tym czasie należy stosować sam kwas acetylosalicylowy (75-100 mg, maksymalnie 300-325 mg).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na tyklopidynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Skaza krwotoczna.
- Choroby mogące powodować krwawienia, czynny wrzód żołądka i (lub) dwunastnicy.
- Choroby krwi przebiegające z wydłużeniem czasu krwawienia.
- Ostre krwotoczne udary mózgu.
- Zaburzenia krwi, również w wywiadzie.

- Jednoczesne stosowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych, innych leków hamujących agregację płytek, heparyny oraz leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), w tym kwasu acetylosalicylowego (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy – galaktozy.

Ponieważ stosowanie produktu związane jest z ryzykiem ostrej neutropenii i (lub) agranulocytozy, trombocytopenii, zakrzepowej plamicy małopłytkowej, tyklopidynę należy stosować głównie u pacjentów z nadwrażliwością lub brakiem skutecznej reakcji na kwas salicylowy.

Tyklopidyna może powodować działania niepożądane o charakterze hematologicznym lub krwotocznym (patrz punkt 4.8). Zaburzenia hematologiczne dotyczą przede wszystkim układu białokrwinkowego. W większości przypadków reakcje takie występują w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia. Niektóre z nich mogą być ciężkie (ciężka neutropenia, agranulocytoza), czasami nawet prowadzące do zgonu.

Najczęściej przyczynami zaburzeń krwi lub krwotoków są:

- nieprzestrzeganie wymaganej kontroli, późne rozpoznanie i niewłaściwe postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji niepożądaney;
- jednoczesne stosowanie leków przeciwzakrzepowych lub hamujących agregację płytek, w tym kwasu acetylosalicylowego i niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Po implantacji stentu wieńcowego tyklopidyna stosowana jest jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (od 100 mg do 325 mg na dobę) przez okres około 1 miesiąca od założenia. Konieczne jest dokładne przestrzeganie wskazań, środków ostrożności i przeciwwskazań.

Środki ostrożności:

Kontrola hematologiczna:

- Morfologia krwi z rozmazem (w tym oznaczenie liczby płytek) musi być wykonana na początku leczenia, a następnie powtarzana co dwa tygodnie w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia. Jeśli leczenie zostanie przerwane w ciągu pierwszych trzech miesięcy stosowania produktu, należy kontrolować liczbę granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi przez kolejne 2 tygodnie.
- W razie neutropenii (<1500 neutrofilów/ mm^3) lub trombocytopenii ($<100\,000$ płytek/ mm^3), należy przerwać leczenie produktem Ticlopidine-1A Pharma i kontrolować morfologię krwi do chwili powrotu do normy.
- Tyklopidynę należy stosować ostrożnie, jeśli istnieje ryzyko krwawienia (patrz punkt 4.5). Należy ostrzec pacjentów, że w razie wystąpienia gorączki, bólu gardła lub owrzodzenia jamy ustnej i (lub) niespodziewanego lub przedłużonego krwawienia, wybroczyn, krwimoczu, żółtaczki, krwawych wymiotów lub smolistych stolców, powinni niezwłocznie powiadomić lekarza, który zdecyduje o ewentualnym odstawieniu produktu leczniczego.

Rozpoznanie zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) należy rozważyć w razie wystąpienia następujących objawów: trombocytopenii, niedokrwistości hemolitycznej, objawów neurologicznych, zaburzeń czynności nerek i gorączki. Objawy mogą rozwinąć się bardzo szybko. Większość przypadków obserwowano w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia tyklopidyną. Choroba ta może prowadzić do zgonu. W razie podejrzenia TTP należy niezwłocznie zastosować leczenie specjalistyczne.

Kontrola hemostazy:

Leczenie tyklopidyną należy przerwać na co najmniej 10 dni przed planowanym zabiegiem chirurgicznym.

W przypadku nagłych zabiegów chirurgicznych, w celu ograniczenia ryzyka krwawienia i wydłużonego czasu krwawienia, można zastosować osobno lub jednocześnie:

- podanie dożylnie 0,5-1,0 mg/kg mc. metyloprednizolonu (w razie potrzeby powtórzyć),
- infuzja z desmopresyny w dawce 0,2-0,4 µg/kg mc. lub
- podanie świeżych płytek w infuzji dożylniej (w postaci jednostek masy płytkowej).

Należy zachować ostrożność w przypadku zaburzeń czynności wątroby. Jeżeli rozwinie się zapalenie wątroby lub żółtaczka, produkt leczniczy należy odstawić.

Leczenie należy przerwać w razie wystąpienia ciężkiej biegunki.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

- Inne leki hamujące agregację płytek (w tym kwas acetylosalicylowy i inne NLPZ)
Zwiększone ryzyko krwawienia ze względu na synergizm działania przeciwplatek. Należy kontrolować stan kliniczny pacjenta oraz czas krwawienia.
Założenie stentu wieńcowego, patrz punkty 4.2 i 4.4.
- Doustne leki przeciwzakrzepowe
Zwiększone ryzyko krwawienia ze względu na hamowanie agregacji płytek krwi przez tyklopidynę. Należy ściśle kontrolować stan kliniczny pacjenta i czas krwawienia.
- Heparyna
Zwiększone ryzyko krwawienia. Należy ściśle kontrolować stan kliniczny pacjenta i czas krwawienia.
- Teofilina (wolna zasada lub sole) i aminofilina
Podwyższone stężenie teofiliny we krwi i ryzyko przedawkowania ze względu na zmniejszony klirens osoczowy teofiliny. Zalecana jest kontrola stanu klinicznego pacjenta i stężenia teofiliny we krwi. W razie konieczności dawkę teofiliny należy dostosować podczas stosowania tyklopidyny i po jej odstawieniu.
- Pentoksyfilina
Zwiększone ryzyko krwawienia. Zalecana jest szczególnie uważna kontrola stanu klinicznego pacjenta i częste kontrolowanie czasu krwawienia.
- Digoksyna
Jednoczesne stosowanie tyklopidyny i digoksyny powoduje niewielkie zmniejszenie stężenia digoksyny w osoczu (o około 15%) bez wpływu na terapię digoksyną.
- Fenytoina
Zwiększone stężenie fenytoiny w osoczu z objawami przedawkowania (zahamowanie metabolizmu fenytoiny). Zalecana jest kontrola stanu klinicznego pacjenta i stężenia fenytoiny we krwi.
- Cyklosporyna
Bardzo rzadko notowano zmniejszenie stężenia cyklosporyny we krwi. Dlatego podczas jednoczesnej terapii należy monitorować jego wartość.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt Ticlopidine-1A Pharma można stosować w czasie ciąży jedynie w razie zdecydowanej konieczności.

Tyklopidyna przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Nie zaleca się jej stosowania w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych dotyczących wpływu tyklopidyny stosowanej w dawkach leczniczych na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

- W dwóch dużych badaniach klinicznych z udziałem 2048 pacjentów z zaburzeniami krążenia mózgowego leczonych tyklopidyną, częstość neutropenii wynosiła 2,4%, w tym 0,8% przypadków ciężkiej neutropenii (<450 neutrofilów/ mm^3). Zgon wystąpił w około 0,02% przypadków. Większość zmian hematologicznych występowała w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia i nie zawsze towarzyszyły im objawy kliniczne (stąd potrzeba rutynowej kontroli morfologii krwi, patrz punkt 4.4).
- Podczas leczenia może wystąpić krwawienie o różnym nasileniu. Może się ono utrzymywać do 10 dni po przerwaniu leczenia produktem Ticlopidine-1A Pharma. Możliwe są też krwawienia przed- i pooperacyjne.

Zaburzenia żołądka i jelit

Szczególnie biegunka i nudności. Występują na ogół na wczesnym etapie leczenia i przemijają po jednym lub dwóch tygodniach. Jeśli działania niepożądane są nasilone i przedłużają się, leczenie należy przerwać. W bardzo rzadkich przypadkach opisywano ciężką biegunkę z zapaleniem jelita grubego.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Wysypka plamisto-grudkowa lub pokrzywkowa, często świąd. Wysypka może być uogólniona. Występuje przeważnie podczas pierwszych tygodni leczenia. Po odstawieniu produktu leczniczego objawy i dolegliwości ustępują zwykle w ciągu kilku dni.

Zaburzenia układu immunologicznego

Opisywano bardzo rzadkie przypadki różnego typu reakcji immunologicznych, takich jak obrzęk naczynioruchowy, zapalenie naczyń, zespół toczniopodobny, nefropatia uczuleniowa.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadkie przypadki zapalenia wątroby cytolitycznego i (lub) cholestatycznego, zwiększenia aktywności fosfatazy zasadowej, aminotransferaz, zwiększenia stężenia cholesterolu i triglicerydów we krwi. Po odstawieniu produktu rokowanie jest na ogół pomyślne. Opisywano rzadkie przypadki żółtaczki zastoinowej w ciągu pierwszych miesięcy leczenia.

Badania diagnostyczne (oprócz hematologicznych)

Testy wątrobowe: zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, aminotransferaz i zwiększone stężenie bilirubiny, izolowane lub w połączeniu podczas pierwszych 4 miesięcy leczenia.

Lipidy krwi: stężenie cholesterolu frakcji HDL, LDL i VLDL w surowicy oraz stężenie triglicerydów może zwiększać się o 8-10% w ciągu pierwszych 4 miesięcy leczenia, bez dalszych zmian mimo stosowania produktu leczniczego. Stosunek frakcji lipoprotein pozostaje niezmienny (zwłaszcza stosunek HDL do LDL). Badania kliniczne wykazały, że wynik ten nie zależy od wieku, płci, spożycia alkoholu lub występowania cukrzycy i nie ma wpływu na ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych.

4.9 Przedawkowanie

Jak wynika z badań na zwierzętach, przedawkowanie tyklopidyny może prowadzić do ciężkich zaburzeń żołądka i jelit. Konieczne jest dokładne monitorowanie czynności życiowych i hemostazy (czas krwawienia). W razie przedawkowania wskazane jest płukanie żołądka i leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe, inhibitory agregacji płytek (bez heparyny), tyklopidyna. Kod ATC: B01AC05

Tyklopidyna jest inhibitorem agregacji płytek. W sposób zależny od dawki hamuje agregację płytek i uwalnianie czynników płytkowych oraz wydłuża czas krwawienia. Produkt leczniczy nie jest w znaczący sposób aktywny *in vitro*, ale jedynie *in vivo*. Nie dowiedziono obecności aktywnego metabolitu we krwi. Tyklopidyna interferuje z agregacją płytek przez hamowanie zależnego od ADP wiązania fibrynogenu z błoną komórkową krwinek płytkowych. Mechanizm działania nie obejmuje hamowania cyklooksygenazy (jak to ma miejsce w przypadku kwasu acetylosalicylowego) i prawdopodobnie żadnej roli nie odgrywa w nim płytkowy cykliczny AMP.

Czas krwawienia mierzony metodą Ivy (przy utrzymywaniu w założonym na ramię mankcie sfingmomanometru ciśnieniu 40 mm Hg) jest wydłużony ponad 2 razy w stosunku do wartości wyjściowej. Wydłużenie czasu krwawienia bez założonego mankieta jest słabiej wyrażone.

U większości pacjentów czas krwawienia i inne czynności płytek powracają do normy w ciągu 1 tygodnia po przerwaniu leczenia.

Hamowanie agregacji płytek następuje w ciągu 2 dni po podaniu tyklopidyny w dawce 250 mg dwa razy na dobę. Maksymalne działanie przeciwplatekcyjne uzyskuje się po 5-8 dniach stosowania dawki 250 mg dwa razy na dobę.

Tyklopidyna w dawkach terapeutycznych hamuje w 50-70% agregację płytek stymulowaną ADP (2,5 $\mu\text{mol/l}$). Mniejsze dawki powodują słabsze hamowanie agregacji płytek.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki tyklopidyna szybko wchłania się z przewodu pokarmowego i osiąga maksymalne stężenie w osoczu po upływie około 2 godzin od podania. Wchłanianie jest praktycznie całkowite. Podawanie produktu leczniczego po posiłkach zwiększa biodostępność. Stężenie w osoczu osiąga stan stacjonarny po 7-10 dniach podawania tyklopidyny w dawce 250 mg dwa razy na dobę. Hamowanie agregacji płytek nie koreluje ze stężeniem tyklopidyny w osoczu. Średni końcowy okres półtrwania tyklopidyny w stanie stacjonarnym wynosi około 30-50 godzin.

Tyklopidyna jest w dużym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu doustnym znakowanego leku od 50% do 60% radioaktywności odzyskuje się w moczu, a pozostałą ilość w kale.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

W badaniach toksyczności ostrej po podaniu doustnym chlorowodoru tyklopidyny wartość LD_{50} u myszy wynosi 600-850 mg/kg mc., a u szczurów 1500-1938 mg/kg mc. U pawianów wartość LD_{50} po podaniu doustnym wynosi ponad 5 mg/kg mc. Nie udało się ustalić dokładnej wartości ze względu na silne działanie wymiotne.

Toksyczność przewlekła

Badania toksyczności przewlekłej tyklopidyny u szczurów i pawianów wykazały głównie działanie hepatotoksyczne. Jednak wyniki badań na zwierzętach (szczurach i pawianach), u których stwierdzono zwiększenie masy wątroby, u szczurów dodatkowo hipercholesterolemia, przerost hepatocytów, proliferacja retikulum endoplazmatycznego, nie mogą zasadniczo odnosić się do ludzi. To samo dotyczy wyników specyficznych badań toksycznego wpływu na układ krwiotwórczy. Nie znaleziono odpowiedniego modelu zwierzęcego dla wyjaśnienia zmian wartości wskaźników morfologii krwi człowieka.

Toksyczny wpływ na rozród

Badania toksycznego wpływu tyklopidyny na rozród u szczurów, myszy i królików nie wykazały żadnego działania teratogennego. Największe dawki podawane myszom (200 mg/kg mc./dobę) oraz dawki toksyczne dla ciężarnych samic szczura (400 mg/kg mc./dobę) powodowały u obu gatunków działania toksyczne dla płodów (zwiększenie absorpcji płodów, zahamowanie wzrostu, zaburzenia kostnienia). U królików tyklopidyna w dawkach toksycznych dla matek (200 mg/kg mc./dobę) nie miała wpływu na potomstwo. Nie obserwowano wpływu na płodność.

Działanie mutagenne/działanie rakotwórcze

Nie wykazano działania mutagennego i rakotwórczego tyklopidyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia kukurydziana
Powidon K 30
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka Opadry White (OY-1-28900)
Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek
Makrogol 4000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PP/Aluminium, w tekturowym pudełku.
Opakowania zawierają 30 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

1A Pharma GmbH
Keltenring 1 + 3
82041 Oberhaching, Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 12258

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

6.06.2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO