

Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TICLID, 250 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 tabletka powlekana zawiera 250 mg tyklopidyny chlorowodorku
(*Ticlopidini hydrochloridum*).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

4. DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru niedokrwinnego mózgu u chorych po przebytych epizodach niedokrwienia naczyń mózgowych (udar niedokrwienno mózgu, przejściowe ataki niedokrwienne (TIA) w wywiadzie)

Zapobieganie ciężkim incydentom niedokrwienia (szczególnie w obrębie naczyń wieńcowych) u pacjentów z zarostową miażdżycą tętnic kończyn dolnych w fazie chromania przestankowego.

Zapobieganie wykrzepianiu w przetocze tętniczo-żylną u pacjentów poddawanych hemodializom.

Ponieważ stosowanie leku związane jest z ryzykiem wystąpienia ostrej neutropenii i (lub) agranulocytozy, tyklopidyna powinna być zarezerwowana dla pacjentów, którzy wykazują nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Zwykle stosuje się następujące dawkowanie:

Dorośli:

2 razy na dobę 1 tabletka (250 mg) wraz z posiłkiem.

Produktu leczniczego nie należy stosować u dzieci.

4.3. Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na tyklopidynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- skaza krwotoczna,
- zmiany chorobowe ze skłonnością do krwawień np. czynna choroba wrzodowa

żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwotoczne incydenty naczyniowo-mózgowe w ostrej fazie,

- zaburzenia czynności układu krwiotwórczego w tym wydłużony czas krwawienia,
- leukopenia, trombocytopenia lub agranulocytoza w wywiadzie.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ticlid może spowodować ciężkie, zagrażające życiu hematologiczne działania niepożądane takie jak: neutropenia lub agranulocytoza, zakrzepowa plamica małopłytkowa i niedokrwistość plastyczna (patrz pkt 4.8)

Te ciężkie działania niepożądane mogą być związane z:

- nieodpowiednim monitorowaniem, późnym rozpoznaniem i nieodpowiednim postępowaniem terapeutycznym w przypadku wystąpienia działań niepożądanych,
- równoczesnym podawaniem leków przeciwzakrzepowych lub przeciwplatekcyjnych, takich jak kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Jednak w przypadku założenia stentu metalowego tyklopidynę należy podawać w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (100 mg do 325 mg na dobę) przez około jeden miesiąc po implantacji

Zasadnicze znaczenie ma fakt, aby dokładnie przestrzegać zarejestrowanych wskazań do stosowania produktu leczniczego, środków ostrożności i przeciwwskazań do podawania tyklopidyny.

Monitorowanie wskaźników hematologicznych

Całkowita liczba krwinek wraz z rozmazem oraz liczba płytek krwi powinny być oznaczane przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego i następnie, co 2 tygodnie w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia oraz w ciągu 15 dni po jego zakończeniu w przypadku konieczności przerwania terapii w ciągu pierwszych trzech miesięcy.

W przypadku neutropenii (liczba leukocytów obojętnochłonnych w 1 mm^3 mniejsza niż 1500) lub trombocytopenii (liczba płytek krwi w 1 mm^3 mniejsza niż 100 000) produkt leczniczy należy odstawić, a całkowita liczba krwinek wraz z rozmazem oraz liczba płytek krwi powinny być monitorowane do czasu powrotu parametrów do normy.

Monitorowanie kliniczne

Wszyscy pacjenci powinni być uważnie obserwowani ze względu na możliwe występowanie działań niepożądanych szczególnie podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego należy opisać pacjentowi objawy mogące świadczyć o wystąpieniu neutropenii (gorączka, ból gardła, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej), trombocytopenii i (lub) zaburzeń hemostazy (wydłużone lub inne niż zazwyczaj krwawienie, łatwość

występowania siniaków, plamica, smolisty stolec) i zapalenia wątroby (w tym żółtaczka, ciemne zabarwienie moczu, jasny stolec).

Pacjenci powinni być poinformowani, że w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek z wyżej wymienionych objawów należy przerwać stosowanie produktu leczniczego i natychmiast skonsultować się z lekarzem.

W zależności od stanu klinicznego pacjenta i wyników badań laboratoryjnych lekarz może podjąć decyzję o ponownym rozpoczęciu leczenia tyklopidyną.

Wystąpienie trombocytopenii, niedokrwistości hemolitycznej, objawów neurologicznych, zaburzeń czynności nerek i gorączki świadczy o możliwości rozwoju zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP). TTP może wystąpić nagle. Większość przypadków obserwowano podczas pierwszych 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia.

W przypadku podejrzenia zakrzepowej plamicy małopłytkowej pacjent powinien być leczony przez specjalistów hematologów (z powodu ryzyka zgonu).

Zaobserwowano, że przeprowadzenie plazmaferezy poprawia rokowanie.

Hemostaza

Należy zachować szczególną ostrożność stosując tyklopidynę u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwawienia.

Tyklopidyny nie należy podawać jednocześnie z heparynami, doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi i lekami przeciwplatekowymi (patrz punkt 4.4. i punkt 4.5). Jednak w wyjątkowych przypadkach jednoczesnego stosowania tych leków konieczna jest kliniczna kontrola wskaźników laboratoryjnych i kliniczna kontrola pacjenta (patrz punkt 4.5).

U pacjentów poddawanych planowym zabiegom chirurgicznym, o ile to tylko możliwe, należy przerwać stosowanie tyklopidyny co najmniej na 10 dni przed terminem zabiegu.

U pacjentów, którzy są poddawani zabiegom chirurgicznym ze wskazań nagłych, można zastosować trzy rodzaje postępowania pojedynczo lub w skojarzeniu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia krwawienia i przedłużonego czasu krwawienia:

- podanie 0,5 do 1 mg/kg mc. metylprednizolonu dożylnie, które może być powtórzone;
- zastosowanie desmopresyny w dawce 0,2 do 0,4 µg/kg mc.;
- przetoczenie masy płytkowej.

Ponieważ tyklopidyna jest metabolizowana w wątrobie należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby. W przypadku

wystąpienia zapalenia wątroby i (lub) żółtaczki leczenie należy przerwać i zlecić wykonanie testów czynnościowych wątroby.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Skojarzenia leków powodujące zwiększone ryzyko krwotoku.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Zwiększenie ryzyka krwotoku (nasilenie działania zapobiegającego agregacji płytek; nasilenie działania NLPZ na błonę śluzową żołądka i dwunastnicy). Jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie tych leków, to należy dokładnie obserwować pacjenta.

Leki przeciwplatekcyjne

Zwiększenie ryzyka krwotoku (nasilenie działania zapobiegającego agregacji płytek). W przypadku jednoczesnego stosowania, należy dokładnie obserwować pacjenta.

Pochodne salicylanów (podobnie jak kwas acetylosalicylowy)

Zwiększenie ryzyka krwotoku (nasilenie działania zapobiegającego agregacji płytek; nasilenie działania pochodnych salicylanów na błonę śluzową żołądka i dwunastnicy). Jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie tych leków, to należy dokładnie obserwować pacjenta.

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Zwiększenie ryzyka krwotoku (skojarzenie działania przeciwzakrzepowego i działania zapobiegającego agregacji płytek). Jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie tych leków, to należy dokładnie obserwować pacjenta i kontrolować INR.

Heparyny

Zwiększenie ryzyka krwotoku (skojarzenie działania przeciwzakrzepowego i działania zapobiegającego agregacji płytek). Jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie tych leków, to należy dokładnie obserwować pacjenta i kontrolować czas kaolinowo-kefalinowy (ang. APTT).

Skojarzenia leków wymagające zachowania środków ostrożności

Teofilina

Zwiększenie stężenia teofiliny we krwi i ryzyko wystąpienia przedawkowania (zwolnienie metabolizmu teofiliny). Pacjenta należy dokładnie obserwować i jeżeli konieczne oznaczyć stężenie

teofiliny we krwi. Dawkowanie teofiliny należy dostosować podczas leczenia tyklopidyną i po jego zakończeniu.

Digoksyna

Jednoczesne stosowanie tyklopidyny i digoksyny może prowadzić do nieznacznego zmniejszenia (około 15%) stężenia digoksyny we krwi; nie powinno to wpływać na skuteczność terapeutyczną digoksyny.

Fenobarbital

U ochotników, długotrwałe podawanie fenobarbitalu nie wpływa na hamującą agregację płytek działanie tyklopidyny.

Fenytoina

W badaniach *in vitro* wykazano, że tyklopidyna nie wpływa na wiązanie się fenytoiny z białkami osocza. Jednakże, nie przeprowadzono badań *in vivo* dotyczących interakcji tyklopidyny i jej metabolitów na etapie wiązania z białkami osocza. Donoszono, rzadko o zwiększonym stężeniu fenytoiny i jej działaniu toksycznym podczas jednoczesnego stosowania z tyklopidyną. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych leków. Może być pomocne oznaczenie stężenia fenytoiny we krwi.

Inne jednocześnie stosowane terapie

W badaniach klinicznych podawano jednocześnie tyklopidynę z lekami β -adrenolitycznymi, antagonistami wapnia i lekami moczopędnymi - nie donoszono o występowaniu klinicznie znaczących interakcji.

W badaniach *in vitro* wykazano, że tyklopidyna odwracalnie wiąże się z białkami osocza (98%) i nie wchodzi w interakcje z propranololem (lekiem silnie wiążącym się z białkami osocza) na etapie wiązania z białkami osocza.

Bardzo rzadko obserwowano zmniejszenie stężenia cyklosporyny we krwi. Dlatego, w przypadku jednoczesnego podawania z tyklopidyną, należy monitorować stężenie cyklosporyny we krwi.

4.6. Cięża i laktacja

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tyklopidyny u kobiet w ciąży i kobiet karmiących piersią.

W badaniach na szczurach wykazano, że tyklopidyna przenika do mleka karmiących samic.

Z wyjątkiem umotywowanych przypadków, gdzie zastosowanie tyklopidyny jest bezwzględnie wskazane, produktu leczniczego nie należy stosować u kobiet w ciąży i u kobiet karmiących piersią.

4.7. Wpływ leku na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8. Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych szacowano następująco:
często ($\geq 1/100 < 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000 < 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$);
bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Wskaźniki morfologii krwi były dokładnie monitorowane w dwóch dużych badaniach klinicznych przeprowadzonych u 2048 pacjentów z przemijającymi napadami niedokrwienymi (TIA) i udarem mózgu leczonych tyklopidyną (wieloośrodkowe kontrolowane badania kliniczne CATS i TASS).
Donoszono, że u 2,4% pacjentów wystąpiła neutropenia, w tym u 0,8% ciężka neutropenia (poniżej 450 leukocytów obojętnochłonnych w 1 mm^3 krwi).

W tych badaniach klinicznych, a zwłaszcza w badaniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do leczenia większość przypadków ciężkiej neutropenii lub agranulocytozy (< 300 neutrofili/ mm^3) występowała w pierwszych trzech miesiącach leczenia tyklopidyną i nie towarzyszyły im objawy kliniczne (konieczność monitorowania wskaźników morfologii krwi). W takich przypadkach stwierdzono zahamowanie czynności szpiku.

Często: neutropenia, w tym ciężka neutropenia.

Niezbyt często: izolowana trombocytopenia $< 80\ 000/\text{mm}^3$ oraz rzadkie przypadki trombocytopenii połączonej z niedokrwistością hemolityczną.

Rzadko: aplazja szpiku kostnego lub pancytopenia, zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP) (patrz punkt 4.4.).

Zaburzenia naczyniowe

Podczas leczenia często mogą wystąpić powikłania krwotoczne, głównie siniaki lub wybroczyny, krwawienia z nosa. Donoszono o występowaniu krwawień śród- i pooperacyjnych (patrz punkt 4.4.).

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: biegunka, nudności. Biegunka jest zwykle łagodna i przemijająca, występuje głównie podczas pierwszych trzech miesięcy leczenia.

Zaburzenia żołądka i jelit zwykle przemijają po 1 do 2 tygodniu leczenia bez konieczności przerywania terapii.

Bardzo rzadko: ciężka biegunka z zapaleniem okrężnicy (włącznie z limfocytowym zapaleniem okrężnicy). Jeżeli te działania niepożądane są ciężkie i nie przemijają leczenie tyklopidyną należy przerwać.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka, zwłaszcza grudkowo-plamkowa lub o charakterze pokrzywki ze świądem. Zazwyczaj wysypka skórna występuje w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia, średnio po 11 dniach. W przypadku przerwania leczenia wysypka przemija w ciągu kilku dni. Reakcje skórne mogą być uogólnione.

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i zespół Lyella.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: zapalenie wątroby (cytolityczne i cholestazyjne) podczas pierwszych miesięcy leczenia. Po przerwaniu leczenia rokowanie jest zazwyczaj pomyślne. Opisano jednak bardzo rzadkie przypadki zaburzeń mających skutek śmiertelny. Zaobserwowano przypadki piorunującego zapalenia wątroby.

Zaburzenia ogólne

Bardzo rzadko: reakcje immunologiczne o różnej postaci np.: reakcje alergiczne, anafilaksja, obrzęk Quinckego, zapalenie stawów, zapalenie naczyń, toczeń, zaburzenia czynności nerek spowodowane nadwrażliwością, alergiczne zmiany w płucach, eozynofilia.

Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania

Bardzo rzadko: izolowana gorączka.

Badania diagnostyczne

Testy czynnościowe wątroby

Podczas leczenia tyklopidyną może wystąpić zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. W obydwu grupach pacjentów (otrzymujących tyklopidynę lub placebo) często obserwowano zwiększenie (izolowane lub nie) aktywności fosfatazy zasadowej i aminotransferaz (dwukrotnie powyżej górnej granicy normy). Może również wystąpić podczas leczenia tyklopidyną niewielkie zwiększenie stężenia bilirubiny.

Cholesterol:

Podczas długotrwałego leczenia tyklopidyną może wystąpić zwiększenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów w surowicy krwi. Stężenie w surowicy krwi frakcji HDL, LDL, VLDL cholesterolu i

triglicerydów może zwiększyć się o 8% do 10% po jednym do czterech miesięcy leczenia. Nie obserwowano dalszego zwiększenia stężenia lipidów we krwi w przypadku kontynuacji leczenia. Stosunek poszczególnych frakcji lipoprotein, zwłaszcza HDL do LDL pozostaje niezmieniony. Dane z badań klinicznych wykazały, że działanie na lipidy we krwi nie zależy od wieku pacjenta, płci, jednoczesnego spożywania alkoholu lub występowania cukrzycy i nie ma wpływu na ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych.

4.9. Przedawkowanie

W oparciu o badania przeprowadzone na zwierzętach stwierdzono, że przedawkowanie produktu leczniczego powoduje ciężkie objawy niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego. W przypadku przedawkowania tyklopidyny zaleca się wywoływanie wymiotów, płukanie żołądka i leczenie podtrzymujące. Należy monitorować czas krwawienia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory agregacji płytek (z wyłączeniem heparyny).

kod ATC; B 01 AC 05

Tyklopidyna jest inhibitorem agregacji płytek krwi, powodującym zależne od dawki hamowanie agregacji płytek, uwolnienie niektórych czynników płytkowych i wydłużenie czasu krwawienia. Zapobiega w ten sposób tworzeniu się zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych.

Działanie tyklopidyny występuje tylko *in vivo* (nie występuje *in vitro*). Nie ma dowodów na obecność aktywnych, krążących we krwi, metabolitów tyklopidyny.

Tyklopidyna działa na agregację płytek krwi poprzez hamowanie zależnego od ADP wiązania fibrynogenu z błoną komórkową płytki. Nie powoduje hamowania cyklooksygenazy (jak w przypadku kwasu acetylosalicylowego), dlatego tyklopidyna nie wywołuje działań niepożądanych, wynikających ze zmniejszenia stężenia prostaglandyn (nadżerki i owrzodzenia błony śluzowej żołądka). Wydaje się, że C-AMP płytki nie ma wpływu na mechanizm działania tyklopidyny.

Czas krwawienia (z 40 mm Hg mankietem do podtrzymywania ciśnienia mierzono metodą Ivy) ulega wydłużeniu więcej niż dwukrotnie powyżej prawidłowych wartości. Wydłużenie czasu krwawienia (bez mankieta) jest mniej wyrażone.

Po zakończeniu leczenia czas krwawienia i inne testy czynności płytek powracają do normy u większości pacjentów w ciągu tygodnia.

Hamowanie agregacji płytek krwi obserwuje się w ciągu 2 dni od rozpoczęcia leczenia tyklopidyną dwa razy na dobę.

Maksymalne działanie hamujące agregację płytek występuje po 5 do 8 dni od rozpoczęcia podawania tyklopidyny w dawce 250 mg dwa razy na dobę.

W dawkach terapeutycznych tyklopidyna hamuje indukowaną ADP (2,5 μ mol/l) agregację płytek w 50 do 70%.

Mniejsze dawki tyklopidyny powodują mniejsze hamowanie agregacji płytek.

W randomizowanym badaniu, z podwójnie ślełą próbą, przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych (TASS) z użyciem tyklopidyny w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym (w dawce 1300 mg/dobę) więcej niż 3000 pacjentów z incydentami niedokrwiennymi w obrębie mózgu, zarówno przemijającymi i niewielkimi udarami otrzymywało leczenie tyklopidyną średnio przez 3 lata.

Podczas stosowania tyklopidyny przez cały czas trwania badania obserwowano znaczące zmniejszenie:

- liczby niepowodujących zgonu incydentów niedokrwiennych mózgu i (lub) zgonów liczonych we wszystkich przypadkach
- liczby powodujących zgon i niepowodujących zgonu incydentów niedokrwiennych mózgu

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Po doustnym podaniu pojedynczej standardowej dawki tyklopidyna szybko się wchłania z przewodu pokarmowego, prawie w 100%. Maksymalne stężenie produktu leczniczego w krwi występuje po około 2 godzinach od podania.

Biodostępność tyklopidyny jest optymalna podczas przyjmowania produktu leczniczego zaraz po posiłku.

Stężenie w stanie stacjonarnym produktu leczniczego jest osiągane po 7 do 10 dniach leczenia podczas podawania 250 mg tyklopidyny dwa razy na dobę. Średni okres półtrwania w stanie stacjonarnym wynosi od 30 do 50 godzin. Jednak hamowanie agregacji płytek krwi nie jest w całkowitej korelacji ze stężeniem produktu leczniczego w surowicy.

Tyklopidyna jest metabolizowana wątrobie, wydalana w 50-60% w moczu i 23-30% z kałem.

Farmakokinetyka podlega modyfikacji u pacjentów w podeszłym wieku; farmakologiczne i terapeutyczne działanie tyklopidyny w dawce 500 mg na dobę nie zależy od wieku.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (90 μ m)

Poliwidon (K30)

Kwas cytrynowy bezwodny

Skrobia kukurydziana

Magnezu stearynian

Kwas stearynowy

Skład otoczki:

White opadry:

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek

Makrogol 8000

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

20 tabletek powlekanych w blistrach z folii przezroczystej PVC/Aluminium w tekturowym pudełku,

20 tabletek powlekanych w blistrach z folii nieprzezroczystej PVC/Aluminium w tekturowym pudełku,

20 tabletek powlekanych w blistrach z folii Aluminium – PVC / Aluminium w tekturowym pudełku,

20 tabletek powlekanych w blistrach z folii Aluminium / LDPE (stripsy) w tekturowym pudełku.

6.6. Instrukcja dotycząca użytkowania leku

Brak specjalnych zaleceń oprócz podanych w punkcie 4.2.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi-Aventis France

1-13 boulevard Romain Rolland

75 014 Paryż

Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nr: R/0361

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

24 września 1990; 15 marca 1999, 28 kwietnia 2004

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2008 -09- 24