

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ticlopidine - 1 A Pharma, 250 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 1 tabletki powlekana zawiera 3,6 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Zapobieganie incydentom niedokrwiennym, 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).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych z badań klinicznych.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na tyklopidynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- 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 (leukopenia, małopłytkowość lub agranulocytoza) 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), jeśli nie można zapewnić ścisłego monitorowania stanu klinicznego pacjenta i przebiegu leczenia.

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). W okresie po wprowadzeniu tyklopidyny do obrotu opisywano występowanie agranulocytozy, pancytopenii i rzadkie przypadki białaczki.

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:

- nieprzestrzeżenie wymaganej kontroli, późne rozpoznanie i niewłaściwe postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji niepożądanej;
- jednoczesne stosowanie leków przeciwzakrzepowych lub hamujących agregację płytek, w tym kwasu acetylosalicylowego i niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Po implantacji stentu wieńcowego tyklopidynę należy stosować jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (od 100 mg do 325 mg na dobę) przez okres około 1 miesiąca od założenia. Konieczne jest dokładne przestrzeżenie 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 leczniczego, dodatkowe badanie morfologii, w tym liczbę granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi należy kontrolować przez kolejne 2 tygodnie ze względu na długi okres półtrwania tyklopidyny w osoczu.
- W przypadku wystąpienia neutropenii (<1500 neutrofilów/ mm^3) lub trombocytopenii ($<100\ 000$ płytek/ mm^3) należy przerwać leczenie produktem Ticlopidine - 1 A Pharma i kontrolować morfologię krwi do chwili powrotu do normy.

Kontrola kliniczna

- Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych, które mogą wiązać się z neutropenią (gorączka, ból gardła, owrzodzenia jamy ustnej), małopłytkowością i (lub) zaburzeniami krzepnięcia (niespodziewane lub przedłużone krwawienie, wybroczyny, plamica, smoliste stolce) lub zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) (patrz niżej). Należy ostrzec pacjentów o konieczności odstawienia produktu leczniczego i natychmiastowego

zwrócenia się do lekarza w razie wystąpienia któregokolwiek z wymienionych wyżej objawów. Decyzję o wznowieniu leczenia należy podejmować z uwzględnieniem danych klinicznych i laboratoryjnych.

- Pacjenta należy również poinformować o objawach zapalenia wątroby (tj. żółtaczka, odbarwione stolce, ciemne zabarwienie moczu) i zalecić zgłoszenie lekarzowi ich wystąpienie.
- Rozpoznanie rzadko występującej, mogącej zagrażać życiu zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP, zespół Moschcowitza) należy rozważyć w razie wystąpienia następujących objawów: trombocytopenii, niedokrwistości hemolitycznej, objawów neurologicznych (podobnych do objawów przemijającego napadu niedokrwienego lub udaru mózgu) lub 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, dlatego w razie podejrzenia TTP należy niezwłocznie zastosować leczenie specjalistyczne. Istnieją doniesienia o poprawie rokowania w razie zastosowania plazmaferezy. Jeśli to możliwe, należy unikać podawania preparatów płytkowych ze względu na zwiększone ryzyko zakrzepicy.

Hemostaza

- Tyklopidynę należy stosować ostrożnie, jeśli istnieje ryzyko krwawienia.
- Produktu leczniczego nie należy podawać jednocześnie z heparyną, doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi i przeciwplatekowymi (patrz punkty 4.4 i 4.5). Jednak w wyjątkowych wypadkach leczenia skojarzonego konieczna jest ścisła kontrola parametrów klinicznych i laboratoryjnych (patrz punkt 4.5).
- W razie nawet niewielkiego zabiegu chirurgicznego (np. ekstrakcji zęba) należy brać pod uwagę możliwość przedłużonego czasu krwawienia. Ze względu na ryzyko krwotoku leczenie tyklopidyną należy przerwać na co najmniej 10 dni przed planowanym zabiegiem chirurgicznym, jeśli jest to możliwe. Wyjątek stanowią przypadki, gdy aktywność przeciwplatekowa jest bezwzględnie konieczna.
- W przypadku nagłych zabiegów chirurgicznych, w celu ograniczenia ryzyka krwawienia i wydłużonego czasu krwawienia, można zastosować osobno lub jednocześnie:
 - dożylnie podanie 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).

Ze względu na ryzyko alergii krzyżowej należy sprawdzić, czy wcześniej u pacjentów nie występowały reakcje nadwrażliwości na inne pochodne tienopirydyny (takie jak kłopidogrel, prasugrel), patrz punkt 4.8.

Tyklopidyna jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W razie podejrzenia takich zaburzeń należy przeprowadzić badania czynności wątroby, zwłaszcza w pierwszych miesiącach leczenia. Jeżeli u pacjenta rozwinie się zapalenie wątroby lub żółtaczka, produkt leczniczy należy odstawić i skontrolować parametry czynności wątroby.

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie stwierdzono niespodziewanych powikłań u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności nerek. Brak danych dotyczących modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami o większym nasileniu. Mimo to u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek konieczne może być zmniejszenie dawki tyklopidyny lub przerwanie leczenia, jeśli wystąpią zaburzenia krwotoczne lub zaburzenia krwiotworzenia.

U wszystkich pacjentów należy uważnie kontrolować, czy nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe działań niepożądanych, zwłaszcza w pierwszych trzech miesiącach leczenia.

Leczenie należy przerwać w razie wystąpienia ciężkiej biegunki.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze zwiększonym ryzykiem krwotoku wiąże się jednoczesne stosowanie następujących leków:

- NLPZ
Zwiększone ryzyko krwawienia (nasilenie aktywności antyagregacyjnej i działanie NLPZ na błonę śluzową żołądka i dwunastnicy). W razie konieczności ich stosowania należy ściśle kontrolować stan kliniczny pacjenta.
- leki przeciwplatekcyjne
Zwiększone ryzyko krwawienia (nasilenie aktywności antyagregacyjnej). W razie konieczności ich stosowania należy ściśle kontrolować stan kliniczny pacjenta.
- pochodne kwasu salicylowego (ekstrapolacja z kwasu acetylosalicylowego)
Zwiększone ryzyko krwawienia (nasilenie aktywności antyagregacyjnej i działanie pochodnych kwasu salicylowego na błonę śluzową żołądka i dwunastnicy). W razie konieczności ich stosowania należy ściśle kontrolować stan kliniczny pacjenta.
Założenie stentu wieńcowego, patrz punkt 4.4.
- doustne leki przeciwzakrzepowe
Zwiększone ryzyko krwawienia (połączenie działania przeciwzakrzepowego i przeciwapagregacyjnego). W razie konieczności ich stosowania należy ściśle kontrolować stan kliniczny pacjenta i czas krwawienia (wskaźnik INR).
- heparyny
Zwiększone ryzyko krwawienia (połączenie działania przeciwzakrzepowego i przeciwapagregacyjnego). W razie konieczności ich stosowania należy ściśle kontrolować stan kliniczny pacjenta i czas krwawienia (APTT, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji określane także czasem kaolinowo-kefalinowym).

Jednoczesne stosowanie wymagające szczególnych środków ostrożności

- teofilina
Podwyższone stężenie teofiliny we krwi i ryzyko przedawkowania ze względu na zmniejszony klirens osoczowy teofiliny. Zalecana jest kontrola stanu klinicznego pacjenta i w razie konieczności stężenia teofiliny we krwi. Dawkę teofiliny należy dostosować podczas stosowania tyklopidyny i po jej odstawieniu.
- digoksyna
Jednoczesne stosowanie tyklopidyny i digoksyny powoduje niewielkie zmniejszenie stężenia digoksyny w osoczu (o około 15%). Nie powinno to mieć wpływu na skuteczność terapii digoksyną.
- fenytoina
Badania *in vitro* wykazały, że tyklopidyna nie zmienia wiązania fenytoiny z białkami osocza. Nie badano jednak takich interakcji tyklopidyny i jej metabolitów w warunkach *in vivo*. Istnieją rzadkie doniesienia o zwiększonym stężeniu fenytoiny w osoczu z objawami jej toksyczności podczas jednoczesnego stosowania z tyklopidyną. Podczas terapii skojarzonej zalecana jest ostrożność i kontrola stężenia fenytoiny we krwi.

Inne stosowane jednocześnie produkty lecznicze

W badaniach klinicznych tyklopidynę podawano jednocześnie z lekami beta-adrenolitycznymi, antagonistami kanału wapniowego i lekami moczopędnymi. Nie odnotowano znaczących niekorzystnych interakcji.

Badania *in vitro* wykazały, że tyklopidyna nie zakłóca wiązania propranololu z białkami osocza.

Jednoczesne stosowanie tyklopidyny powoduje wydłużenie o 25% biologicznego okresu półtrwania fenazonu (metabolizowanego z udziałem układu cytochromu P450). Podobne działanie spodziewane jest w przypadku substancji podlegających podobnemu metabolizmowi w wątrobie.

Konieczne jest dostosowanie dawki, zwłaszcza substancji o wąskim współczynniku terapeutycznym, na

początku i po przerwaniu skojarzonego leczenia z tyklopidyną.

Leki zubożniające zmniejszają o 20-30% stężenie w osoczu jednocześnie stosowanej tyklopidyny.

Długotrwałe jednoczesne stosowanie z cymetydyną zwiększa znacząco stężenie tyklopidyny w osoczu.

Bardzo rzadko notowano zmniejszenie stężenia cyklosporyny we krwi. Dlatego podczas jednoczesnej terapii należy monitorować jego wartość.

Jednoczesne stosowanie z pentoksyfiliłą zwiększa ryzyko krwawienia. Zalecana jest szczególnie uważna kontrola stanu klinicznego pacjenta i częste kontrolowanie czasu krwawienia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tyklopidyny u kobiet w ciąży. Produktu Ticlopidine - 1 A Pharma nie należy stosować w czasie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Badania wykazały, że tyklopidyna przenika do mleka samic szczura w okresie laktacji. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania tyklopidyny u kobiet karmiących piersią. Produktu Ticlopidine - 1 A Pharma nie należy stosować w okresie karmienia piersią, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Działania niepożądane tyklopidyny, takie jak zawroty głowy, mogą niekorzystnie wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych przedstawiono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: zmiany w morfologii krwi, takie jak neutropenia, również ciężka (patrz punkt 4.4) lub agranulocytoza, typowo ze zmniejszeniem liczby mieloidalnych komórek prekursorowych w szpiku.

Niezbyt często: małopłytkowość, w wyjątkowych wypadkach z niedokrwistością hemolityczną.

Posocznica i wstrząs septyczny mogą stanowić śmiertelne powikłanie agranulocytozy.

Rzadko: pancytopenia, aplazja szpiku kostnego, potencjalnie śmiertelna zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP, zespół Moschcowitza), białaczka, trombocytoza (patrz punkt 4.4).

Częstość nieznana: hematologiczne i krwotoczne działania niepożądane o przebiegu zagrażającym życiu (patrz punkt 4.4).

Obraz krwi uważnie obserwowano w dwóch dużych, wielośrodkowych, kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem 2048 pacjentów z przemijającym napadem niedokrwinnym i (lub) udarem, leczonych tyklopidyną (badania CATS i TASS), patrz punkt 4.4.

W badaniach tych 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 - 1 A Pharma. Możliwe są też krwawienia przed- i pooperacyjne.

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: reakcje immunologiczne z różnymi objawami, takimi jak reakcje alergiczne, eozynofilia, anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, ból stawów, zapalenie naczyń, toczeń rumieniowaty, alergiczna pneumopatia, nefropatia uczuleniowa (prowadząca czasami do niewydolności nerek).

Częstość nieznana: krzyżowa reakcja alergiczna wśród pochodnych tienopirydyny, tj. klopidogrel, prasugrel (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: jadłowstręt

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: bezsenność, nerwowość, nastrój depresyjny

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy, zawroty głowy

Niezbyt często: zaburzenia czucia (neuropatia obwodowa)

Rzadko: senność, zaburzenia smaku, szumy uszne

Zaburzenia serca

Rzadko: kołatanie serca

Zaburzenia naczyń

Niezbyt często: krwotoczne działania niepożądane, takie jak powstawanie siniaków, wybroczyny, krwawienie z nosa, krwimocz, krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawienie w obrębie spojówek, krwawienia około- i pooperacyjne. Krwotoczne działania niepożądane mogą być ciężkie, a ich powikłania mogą zakończyć się zgonem (patrz punkt 4.4).

Rzadko: krwawienie śródmózgowe

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (np. biegunka, nudności, wymioty)

Niezbyt często: owrzodzenie żołądka i (lub) dwunastnicy

Bardzo rzadko: ciężka biegunka z zapaleniem jelita grubego (w tym limfocytowe zapalenie jelita grubego). Jeśli działania niepożądane są nasilone i przedłużają się, leczenie należy przerwać. W razie ciężkiej biegunki należy nawodnić pacjenta, jeśli to konieczne.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, w tym fosfatazy zasadowej i aminotransferaz (patrz punkt 4.4)

Niezbyt często: zwiększenie stężenia bilirubiny

Rzadko: zaburzenia czynności wątroby, takie jak zapalenie wątroby (cytolityczne i (lub) cholestatyczne) i żółtaczka zastoinowa

Bardzo rzadko: przypadki zaburzeń czynności wątroby zakończonych zgonem, piorunujące zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypki skórne (zwłaszcza wysypka plamisto-grudkowa lub pokrzywkowa), często ze świądem. Wysypka może być uogólniona.

Niezbyt często: złuszczone zapalenie skóry

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: astenia, ból o różnym umiejscowieniu

Rzadko: pocenie się, złe samopoczucie

Bardzo rzadko: gorączka

Badania diagnostyczne

Często: zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji HDL, LDL i VLDL i triglicerydów w surowicy

W ciągu pierwszych 4 miesięcy leczenia stężenia te zwiększają się o 8-10%, bez dalszych zmian

w przebiegu dalszej terapii. Stosunek frakcji lipoprotein (zwłaszcza HDL do LDL) pozostaje niezmienny. 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 (patrz także punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Właściwości farmakodynamiczne wskazują na ryzyko krwawienia.

Jak wynika z badań na zwierzętach, przedawkowanie tyklopidyny może prowadzić do ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Konieczne jest dokładne monitorowanie czynności życiowych i hemostazy (czas krwawienia). Jeśli konieczne jest szybkie wyrównanie wydłużonego przez tyklopidynę czasu krwawienia, można przetoczyć płytki krwi (patrz punkt 4.4). W razie przedawkowania wskazane jest płukanie żołądka i leczenie objawowe. Tyklopidyny nie można usunąć z organizmu metodą dializy.

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 utrzymanym w założonym na ramię mankiecie sfigmomanometru 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. Wchłanianie jest praktycznie całkowite. Podawanie produktu leczniczego po posiłkach zwiększa biodostępność. Stężenie tyklopidyny w osoczu osiąga stan stacjonarny po 7-10 dniach stosowania 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 po podaniu jednorazowym

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 po podaniu wielokrotnym

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 reprodukcję

Badania toksycznego wpływu tyklopidyny na reprodukcję 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.

Genotoksyczność/rakotwórczość

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 20, 30 lub 60 tabletek powlekanych.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

1 A 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 I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6.06.2006 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.11.2011 r.

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