

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ticlo 250 mg tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka zawiera 250 mg tyklopidyny chlorowodoru (*Ticlopidini hydrochloridum*), co odpowiada 219,6 mg tyklopidyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz: punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Ticlo jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w celu:

- Zmniejszenia ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu u chorych po przeżytym epizodzie niedokrwienia mózgu (udar niedokrwienno mózgu, przejściowe ataki niedokrwienne (TIA) w wywiadzie);
- Zapobiegania ciężkim incydentom niedokrwienia (szczególnie w obrębie naczyń wieńcowych) u pacjentów z zarostową miażdżycą tętnic kończyn dolnych w fazie chromania przestankowego;
- Zapobiegania wykrzepianiu w przetoce tętniczo-żylniej u pacjentów poddawanych hemodializom.

Ponieważ stosowanie tyklopidyny związane jest z ryzykiem wystąpienia ostrej neutropenii i (lub) agranulocytozy, tyklopidyna powinna być zarezerwowana dla pacjentów, u których nie można zastosować kwasu acetylosalicylowego ani blokerów receptora ADP, takich jak: kłopidogrel, prasugrel, tikagrelor lub gdy wyżej wymienione są nieskuteczne.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Zwykle stosuje się, 2 razy na dobę 250 mg doustnie (2 razy na dobę jedną tabletkę).

Lek należy przyjmować podczas posiłków.

##### Szczególne grupy pacjentów

###### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ticlo u dzieci i młodzieży.

Produktu leczniczego Ticlo nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

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.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- skaza krwotoczna;
- zaburzenia czynności układu krwiotwórczego;
- schorzenia przebiegające z wydłużonym czasem krwawienia;
- przy uszkodzeniach narządowych ze skłonnością do krwawień;
- leukopenia, neutropenia, trombocytopenia, agranulocytoza w wywiadzie;
- zmiany chorobowe ze skłonnością do krwawień np. w czynnej chorobie wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwotoczne incydenty naczyniowo-mózgowe w ostrej fazie.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Produkt Ticlo może spowodować ciężkie, zagrażające życiu hematologiczne działania niepożądane takie, jak: neutropenia lub agranulocytoza, zakrzepowa plamica małopłytkowa i niedokrwistość (patrz punkt 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

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/ $\text{mm}^3$ ) lub trombocytopenii ( $< 100\,000$  płytek/ $\text{mm}^3$ ), należy przerwać leczenie produktem Ticlo i kontrolować morfologię krwi do chwili powrotu do normy.

#### Monitorowanie kliniczne

Wszyscy pacjenci powinni być uważnie monitorowani 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), zapalenia wątroby (pojawienie się żółtego zabarwienia skóry lub białkówki, odbarwionego stolca lub ciemnego zabarwienia moczu) w czasie leczenia tyklopidyną.

Należy poinformować pacjentów, że w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek z wyżej wymienionych objawów należy przerwać stosowanie produktu leczniczego i niezwłocznie zasięgnąć porady lekarza.

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 płamicy małopłytkowej (TTP). TTP może wystąpić nagle. Większość przypadków obserwowano podczas pierwszych 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia.

W przypadku podejrzenia zakrzepowej płamicy 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 należy przerwać stosowanie tyklopidyny co najmniej na 10 dni przed terminem zabiegu, o ile to tylko możliwe.

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. metyloprednizolonu 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) żółtaczkę leczenie należy przerwać i zlecić wykonanie testów czynnościowych wątroby.

Do nadmiernego zahamowania krzepnięcia dochodzi najczęściej u pacjentów przyjmujących jednocześnie z tyklopidyną leki przeciwzakrzepowe, kwas acetylosalicylowy lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Lekarz musi posiadać informacje o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta, jednocześnie z tyklopidyną, zwłaszcza o lekach wymienionych powyżej. Pacjenta należy poinformować, aby w czasie leczenia tyklopidyną nie stosował bez porozumienia z lekarzem leków przeciwgorączkowych i (lub) przeciwbólowych.

Długotrwałe podawanie tyklopidyny może powodować zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, aminotransferaz oraz podwyższenie w osoczu stężenia bilirubiny, cholesterolu oraz trójglicerydów.

Produkt Ticlo zawiera laktozę i nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

### Skojarzenia produktów leczniczych 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 monitorować stan 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 monitorować stan 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 czas protrombinowy (*ang.* INR).

#### Heparyny

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

### Skojarzenia produktów leczniczych wymagające zachowania środków ostrożności:

#### Teofilina

Podczas jednoczesnego stosowania tyklopidyny i teofiliny dochodzi do zwiększenia stężenia teofiliny we krwi i wzrostu ryzyka wystąpienia przedawkowania (poprzez 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 wpływało na hamujące 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. Rzadko donoszono 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  $\beta$ -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. W przypadku jednoczesnego podawania z tyklopidyną, należy monitorować stężenie cyklosporyny we krwi.

Jednoczesne stosowanie leków zobojętniających kwas żołądkowy prowadzi do obniżenia stężenia tyklopidyny we krwi o ok. 18%. Jednoczesne stosowanie cymetydyny prowadzi do znaczącego podwyższenia stężenia tyklopidyny we krwi. Tyklopidyna spowalnia eliminację cefalosporyn i powoduje zwiększenie ich stężenia we krwi. U pacjentów leczonych tyklopidyną dawki cefalosporyny należy odpowiednio zmodyfikować.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

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.

#### Płodność

Brak dostępnych danych na temat wpływu produktu Ticlo na płodność u ludzi.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt Ticlo nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	często niezbyt często  rzadko	neutropenia, w tym ciężka neutropenia izolowana trombocytopenia ( $< 80\ 000/\text{mm}^3$ ) aplazja szpiku kostnego, pancytopenia, zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP), trombocytopenia połączona z niedokrwistością hemolityczną
Zaburzenia naczyniowe	częstość nieznana	siniaki, wybroczyny, krwawienia z nosa, krwawienia śród- i pooperacyjne.

Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często bardzo rzadko	biegunka, nudności ciężka biegunka z zapaleniem okrężnicy (w tym limfocytowym)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często bardzo rzadko	wysypka rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lyella
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	rzadko częstość nieznana	zapalenie wątroby (cytolityczne i cholestatyczne) piorunujące zapalenie wątroby
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo rzadko	reakcje alergiczne, anafilaksja, obrzęk Quinckego, zapalenie stawów, zapalenie naczyń, toczeń, zaburzenia czynności nerek spowodowane nadwrażliwością, alergiczne zmiany w płucach, eozynofilia, izolowana gorączka.
Badania diagnostyczne	często częstość nieznana	zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności aminotransferaz* zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie stężenia cholesterolu, zwiększenie stężenia triglicerydów

\* zwiększenie (izolowane lub nie) obserwowane w badaniu w obydwu grupach pacjentów (otrzymujących tyklopidynę lub placebo) obserwowano zwiększenie (izolowane lub nie)

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### 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<sup>3</sup>). 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). W takich przypadkach stwierdzono zahamowanie czynności szpiku.

##### Zaburzenia żołądka i jelit:

Biegunka jest zwykle łagodna i przemijająca, występuje głównie podczas pierwszych trzech miesięcy leczenia. Zaburzenia żołądka i jelit zwykle przemijają po 1 do 2 tygodni leczenia bez konieczności przerywania terapii. Jeżeli te działania niepożądane są ciężkie i nie przemijają leczenie tyklopidyną należy przerwać.

##### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Wysypka skórna, zwłaszcza grudkowo-plamkowa lub o charakterze pokrzywki ze świądem, występuje zazwyczaj 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.

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Zapalenie wątroby (cytolityczne i cholestazy) występuje podczas pierwszych miesięcy leczenia. Po przerwaniu leczenia rokowanie jest zazwyczaj pomyślne. Opisano jednak bardzo rzadkie przypadki zaburzeń mających skutek śmiertelny.

#### Badania diagnostyczne:

Podczas długotrwałego leczenia tyklopidyną może wystąpić zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów 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. W przypadku kontynuacji leczenia nie obserwowano dalszego zwiększenia stężenia lipidów we krwi. Stosunek poszczególnych frakcji lipoprotein, zwłaszcza HDL do LDL, pozostawał niezmienny. 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.

#### 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**

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 związkiem hamującym agregację płytek krwi i uwalnianie płytkowych czynników krzepnięcia. Powoduje obniżenie lepkości krwi 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 po tyklopidynie (mierzone metodą Ivy tj. przy utrzymywanym w założonym na ramię mankiecie sfigmomanometru ciśnieniu 40 mm Hg) jest wydłużony ponad 2 razy

w stosunku do wartości wyjściowej. Wydłużenie czasu krwawienia (bez mankietu) jest słabiej wyrażone.

Po zakończeniu leczenia czas krwawienia i inne parametry czynności płytek krwi normalizują się zwykle w ciągu tygodnia

Działanie antyagregacyjne występuje po około 2 dniach stosowania leku w dawce dobowej 2 razy 250 mg. Maksymalne działanie występuje po 5-8 dniach stosowania w wymienionej dawce i utrzymuje się przez około 72 godziny po odstawieniu leku. Wpływ na czynność płytek nie jest skorelowany ze stężeniami w osoczu.

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

Mniejsze dawki tyklopidyny powodują mniejsze hamowanie agregacji płytek.

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu 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**

### Wchłanianie

Tyklopidyna jest szybko i prawie całkowicie wchłaniana z przewodu pokarmowego. Pokarm ułatwia wchłanianie tyklopidyny.

Po podaniu doustnym leku maksymalne stężenie w surowicy występuje po około 2 godzinach.

### Dystrybucja

Tyklopidyna wiąże się z białkami osocza w 98%, głównie z albuminami i lipoproteinami.

### Metabolizm

Tyklopidyna jest szybko i prawie całkowicie metabolizowana, głównie w wątrobie.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby stężenia tyklopidyny w surowicy ulegają zwiększeniu.

Stężenie w stanie stacjonarnym produktu leczniczego jest osiągnięte 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. Nie obserwowano całkowitej korelacji pomiędzy hamowaniem agregacji płytek krwi ze stężeniem produktu leczniczego w surowicy.

### Eliminacja

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

Farmakokinetyka tyklopidyny 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, laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, kwas stearynowy.  
Składniki otoczki: hydroksypropylometyloceluloza, makrogol 6000, dwutlenek tytanu (E 171).

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii Aluminium/PVC zawierające po 10 tabletek, umieszczone w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 20, 30 lub 60 tabletek powlekanych.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

VEDIM Sp. z o.o.  
ul. Kruczkowskiego 8  
00-380 Warszawa

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 4505

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 października 1999  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 marca 2014.

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