

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**Apo-Clodin**, 250 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „APO” po jednej stronie i „250” po drugiej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Tyklopidynę stosuje się u pacjentów, u których wystąpił udar niedokrwieny lub objawy poprzedzające udar (w stanach zagrażających życiu lub profilaktycznie, by zmniejszyć ryzyko wystąpienia udaru). Produkt należy stosować wyłącznie u pacjentów z nadwrażliwością lub brakiem skutecznej reakcji na kwas acetylosalicylowy.

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

By zmniejszyć nasilenie i częstość występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego oraz zwiększyć wchłanianie tyklopidyny, należy zalecać zażywanie tabletek z posiłkiem lub krótko po posiłkach. Należy poinformować pacjenta, że tabletki przyjmuje się bez rozgryzania.

*Dorośli:* zwykle stosuje się 250 mg chlorowodoru tyklopidyny (1 tabletki) dwa razy na dobę.

*Dzieci, niemowlęta, noworodki:* nie stosuje się tyklopidyny.

*Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku:* chociaż farmakokinetyka tyklopidyny u pacjentów w podeszłym wieku jest zmieniona, wiek pacjenta nie ma wpływu na skuteczność leczenia, jeśli produkt jest stosowany w dawce 500 mg (2 tabletki) na dobę.

*Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:* z uwagi na metabolizm wątrobowy, należy zachować szczególną ostrożność. Jeśli wystąpi zapalenie wątroby lub żółtaczkę, tyklopidynę należy odstawić.

*Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:* należy zachować ostrożność. Jeśli wystąpią zaburzenia krzepnięcia lub krwiotworzenia, należy zmniejszyć dawkę lub odstawić tyklopidynę.

#### 4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- zaburzenia ze strony układu krwiotwórczego w wywiadzie (neutropenia, agranulocytoza, małopłytkowość, plamica zakrzepowa małopłytkowa);
- skazy krwotoczne;
- choroby przebiegające z wydłużeniem czasu krzepnięcia krwi;
- uszkodzenia narządowe ze skłonnością do krwawień;
- krwotoczny udar mózgu;
- czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy;
- ciężka niewydolność wątroby.

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

Rzadko, stosowanie tyklopidyny wiąże się z ryzykiem wystąpienia plamicy zakrzepowej małopłytkowej (TTP), ostrej neutropenii lub agranulocytozy.

*Neutropenia/agranulocytoza:* W badaniach klinicznych, które przeprowadzono u 2048 pacjentów, odnotowano 50 przypadków (2,4%) neutropenii (mniej niż 1200 granulocytów obojętnochłonnych/mm<sup>3</sup>). U 17 pacjentów (0,8%) liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosiła mniej niż 450/mm<sup>3</sup>.

*TTP:* W badaniach klinicznych tyklopidyny nie stwierdzono przypadków występowania plamicy zakrzepowej małopłytkowej. W USA, pomiędzy 1992 a 1997 rokiem lekarze zgłosili około 100 przypadków występowania TTP. Biorąc pod uwagę liczbę pacjentów stosujących tyklopidynę (2 – 4 miliony rocznie) oraz przyjmując, że tylko około 10% przypadków jest zgłaszane, szacuje się, że prawdopodobieństwo wystąpienia TTP wynosi 1 przypadek na 2000 do 4000 pacjentów.

Działania niepożądane mogą wystąpić w okresie kilku dni od rozpoczęcia stosowania produktu. TTP występuje najczęściej pomiędzy 3. a 4. tygodniem leczenia, neutropenia pomiędzy 4. a 6. tygodniem. Po tym okresie liczba przypadków TTP i neutropenii szybko zmniejsza się. Odnotowano tylko kilka takich przypadków po trzech miesiącach stosowania tyklopidyny.

Nie można przewidzieć działań niepożądanych ze strony układu krwiotwórczego. Nie stwierdzono jakichkolwiek zależności demograficznych czy klinicznych. Dlatego też w okresie pierwszych trzech miesięcy stosowania tyklopidyny należy każdemu pacjentowi zalecać wykonywanie odpowiednich badań morfologicznych krwi. Jeśli wystąpią objawy TTP lub neutropenii, stosowanie tyklopidyny należy przerwać.

##### *Neutropenia*

Może wystąpić nagle. Należy uprzedzić pacjenta, że jeśli wystąpią objawy zakażenia (gorączka, dreszcze, ból gardła), należy natychmiast zgłosić się do lekarza. Może być konieczne natychmiastowe oznaczenie liczby białych krwinek, a nawet przerwanie stosowania tyklopidyny. Po odstawieniu produktu, liczba granulocytów obojętnochłonnych zwiększa się do ponad 1200/mm<sup>3</sup> w okresie od 1 do 3 tygodni.

##### *Małopłytkowość*

Występuje rzadko. Może wystąpić jako osobne działanie niepożądane lub jednocześnie z neutropenią.

##### *Plamica zakrzepowa małopłytkowa*

Może wystąpić nagle. Obserwuje się następujące objawy: małopłytkowość, mikroangiopatyczna niedokrwistość hemolityczna, zaburzenia czynności nerek, zaburzenia neurologiczne, gorączka. Objawy kliniczne mogą wystąpić kilka godzin lub dni wcześniej, niż daje się to ustalić na podstawie badań laboratoryjnych. Zaleca się uprzedzić pacjenta, że należy natychmiast zgłosić się do lekarza, jeśli wystąpią następujące objawy: żółte zabarwienie skóry i oczu, swędząca wysypka, bladeść skóry, gorączka, osłabienie, ciemny kolor moczu. Tyklopidynę należy natychmiast odstawić. Jeśli jest to konieczne, można zalecić plazmaferezę. Jeśli plamica zakrzepowa małopłytkowa jest wykryta odpowiednio wcześnie, 70 – 80% pacjentów ma szansę przeżyć bez ciężkich powikłań. Z uwagi na

zagrożenie zakrzepicą, u pacjentów z TTP, o ile jest to możliwe, należy unikać przetaczania masy płytkowej.

#### *Monitorowanie działań niepożądanych ze strony układu krwiotwórczego*

Przed rozpoczęciem leczenia tyklopidyną oraz w okresie stosowania produktu należy koniecznie zalecić kontrolowanie liczby krwinek wraz z rozmazem, oraz liczby płytek krwi (co 2 tygodnie przez 3 pierwsze miesiące leczenia). Częste badania po upływie 3 miesięcy stosowania produktu należy zalecać wyłącznie u pacjentów z infekcją lub zmniejszoną liczbą granulocytów obojętnochłonnych (mniej niż 70% wartości fizjologicznej), zmniejszonym hematokrytem lub zmniejszoną liczbą płytek krwi.

Jeśli podawanie tyklopidyny przerwano w okresie 3 pierwszych miesięcy stosowania, badanie krwi należy wykonać po 2 tygodniach od odstawienia produktu.

Zaleca się odstawienie tyklopidyny w przypadku zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych do mniej niż  $2,0 \times 10^9/l$  ( $2\ 000/mm^3$ ) lub zmniejszenia liczby płytek krwi do mniej niż  $80 \times 10^9/l$  ( $80\ 000/mm^3$ ).

Rzadko może wystąpić agranulocytoza lub niedokrwistość aplastyczna. Należy zachować szczególną ostrożność. Wszelkie działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego mogą zagrażać życiu pacjenta.

Tyklopidyna jest metabolizowana głównie w wątrobie. Należy spytać pacjenta o choroby wątroby występujące obecnie lub przebyte w przeszłości. U pacjentów z niewydolnością wątroby tyklopidynę stosuje się ze szczególną ostrożnością. Stężenie tyklopidyny w surowicy krwi może się zwiększyć. Długotrwałe stosowanie tyklopidyny może zwiększyć aktywność fosfatazy zasadowej, aminotransferaz oraz stężenie cholesterolu i triglicerydów we krwi. Zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego o 8 – 10% występuje zwykle po mniej-więcej 4 tygodniach i może utrzymywać się przez cały okres stosowania produktu. Należy badać czynność wątroby (zwłaszcza w okresie 4 pierwszych miesięcy stosowania produktu).

Rzadko, może wystąpić zapalenie wątroby lub żółtaczka cholestatyczna. Należy poinformować pacjenta, że jeśli wystąpi żółte zabarwienie skóry lub białkówki oka, odbarwiony stolec lub zbyt ciemne zabarwienie moczu, należy niezwłocznie porozumieć się z lekarzem.

#### *Stosowanie tyklopidyny jednocześnie z lekami przeciwzakrzepowymi*

Brak danych odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tyklopidyny z heparyną, doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi lub środkami fibrynolitycznymi. Przed zastosowaniem tyklopidyny należy zakończyć leczenie innymi lekami przeciwzakrzepowymi.

Należy zachować ostrożność stosując tyklopidynę u pacjentów ze skłonnością do krwawień (np. z przewodu pokarmowego), z chorobami hematologicznymi, zaburzeniami czynności nerek, przygotowywanych do nakłucia lędźwiowego lub zabiegu chirurgicznego. U pacjentów przyjmujących tyklopidynę, czas krzepnięcia krwi może być wydłużony do 30 minut jeszcze przez 5 - 10 dni po zaprzestaniu stosowania produktu. Zaleca się uprzedzić pacjenta, że jeśli konieczne jest dokonanie zabiegu chirurgicznego (nawet tak niewielkiego jak ekstrakcja zęba), należy powiadomić lekarza o zażywaniu tyklopidyny. Zaleca się odstawienie tyklopidyny na 10 - 14 dni przed planowanym zabiegiem chirurgicznym.

Jeśli wystąpi nagle konieczność wykonania zabiegu chirurgicznego, należy podać 20 mg metyloprednizolonu (normalizacja czasu krwawienia po mniej-więcej 2 godzinach) lub przetoczyć masę płytkową. Z uwagi na zagrożenie zakrzepicą u pacjentów z TTP, o ile jest to możliwe, przetaczania masy płytkowej należy unikać.

Należy spytać pacjenta o choroby nerek występujące obecnie lub przebyte w przeszłości. Tyklopidynę można stosować u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek dawkę produktu należy zmniejszyć.

Zaleca się uprzedzić pacjenta, że w okresie stosowania tyklopidyny należy informować lekarza o wszelkich działaniach niepożądanych ze strony nerek. Może być konieczne odstawienie produktu.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tyklopidyny u dzieci nie zostały w pełni potwierdzone.

Nie stwierdzono różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania produktu u pacjentów w podeszłym wieku i młodszych. Zaleca się zachować ostrożność.

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

Skojarzenia związane ze zwiększonym ryzykiem krwawień:

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)

Ponieważ SSRI wpływają na aktywację płytek krwi i zwiększają ryzyko krwawienia, podczas jednoczesnego podawania SSRI z tyklopidyną konieczne jest zachowanie ostrożności.

Pentoksyfilina

Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia, podczas jednoczesnego podawania pentoksyfiliny z tyklopidyną konieczne jest zachowanie ostrożności.

U pacjentów przyjmujących jednocześnie z tyklopidyną kwas acetylosalicylowy lub niesteroidowe leki przeciwzapalne czas krzepnięcia krwi może ulec wydłużeniu. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania kwasu acetylosalicylowego i tyklopidyny.

Jednoczesne stosowanie leków zobojętniających sok żołądkowy i tyklopidyny powoduje zmniejszenie stężenia tyklopidyny we krwi o 18%.

Należy unikać jednoczesnego podawania tyklopidyny i innych leków wpływających na krzepliwość krwi (doustne leki przeciwzakrzepowe, heparyna i jej pochodne). Jeśli jednoczesne stosowanie tych leków jest niezbędne, należy zalecić okresowe kontrolowanie czasu krzepnięcia krwi.

Długotrwałe jednoczesne podawanie cymetydyny i tyklopidyny powoduje znaczne zwiększenie stężenia tyklopidyny we krwi.

Tyklopidyna może nieznacznie (o około 15%) zmniejszać stężenie digoksyny we krwi.

Tyklopidyna hamuje eliminację teofiliny. Jednoczesne stosowanie teofiliny i tyklopidyny zwiększa stężenie teofiliny we krwi, co może spowodować jej przedawkowanie.

Należy zachować ostrożność podając jednocześnie fenytoinę i tyklopidynę. Może wystąpić senność lub letarg. Należy zalecić oznaczanie stężenia fenytoiny w surowicy krwi i odpowiednio zmodyfikować dawkowanie fenytoiny.

Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie tyklopidynę i propranolol.

Rzadko, tyklopidyna może zmniejszać stężenie cyklosporyny w surowicy krwi. Jeśli cyklosporyna i tyklopidyna są stosowane jednocześnie, zaleca się badanie stężenia cyklosporyny w surowicy krwi.

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

*Ciąża:* w badaniach na zwierzętach nie wykazano ryzyka dla płodu. Nie wykonano odpowiednio licznych, dobrze kontrolowanych obserwacji u kobiet w ciąży. Tyklopidyna może być stosowana w ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.

*Karmienie piersią:* nie wiadomo, czy tyklopidyna przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Ze względu na potencjalne niebezpieczeństwo wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u dziecka, należy przerwać karmienie piersią lub zaprzestać stosowania tyklopidyny.

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

Brak danych dotyczących wpływu tyklopidyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8. Działania niepożądane**

W badaniach klinicznych z tyklopidyną, działania niepożądane występowały stosunkowo często. Stwierdzono przynajmniej jedno działanie niepożądane u około 50% badanych pacjentów. Około 30 – 40% zgłoszonych działań niepożądanych dotyczyło zaburzeń żołądka i jelit. W większości przypadków przebieg był łagodny. U około 21% pacjentów odstawiono tyklopidynę z uwagi na biegunkę, nudności, wysypkę, wymioty, ból żołądka i jelit, neutropenię. Większość działań niepożądanych występowała w początkowym okresie stosowania produktu. Działania niepożądane mogą wystąpić też po kilku miesiącach leczenia. Najcięższymi są zmiany w składzie krwi na skutek zaburzenia czynności szpiku takie jak: małopłytkowość, neutropenia, agranulocytoza, które występują zwykle w okresie pierwszych trzech miesięcy stosowania produktu i mogą być groźne dla życia.

U około 2,4% pacjentów występuje neutropenia (u około 0,8% pacjentów ostra neutropenia, mniej niż 450 granulocytów obojętnochłonnych/mm<sup>3</sup>) lub ciężka agranulocytoza (mniej niż 300 granulocytów obojętnochłonnych/mm<sup>3</sup>).

Rzadko występuje zahamowanie czynności szpiku kostnego, pancytopenia oraz małopłytkowość (0,4%) i plamica zakrzepowa małopłytkowa.

Mogą wystąpić zaburzenia czasu krzepnięcia krwi (8,3%) z objawami takimi jak: wybroczyny, krwawienie z nosa, krwimocz, krwawienie z przewodu pokarmowego lub nadmierne krwawienie po zabiegu chirurgicznym.

Zaburzenia żołądka i jelit (biegunka: 12,5%, nudności: 7%, ból brzucha, wzdęcia, wymioty itp.) występują zwykle w okresie pierwszych trzech miesięcy stosowania tyklopidyny. Na ogół przemijają samoistnie po 1 - 2 tygodniach i rzadko są przyczyną odstawienia produktu. Jeśli wystąpi biegunka z zapaleniem okrężnicy, tyklopidynę należy odstawić.

Mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości (wysypka: 5%, świąd, pokrzywka), również w okresie trzech pierwszych miesięcy stosowania produktu. Przemijają po kilku dniach od odstawienia tyklopidyny.

Bardzo rzadko mogą wystąpić inne reakcje alergiczne, takie jak obrzęk naczynioruchowy, zapalenie naczyń oraz reakcje autoimmunologiczne: zespół toczniopodobny, nefropatia.

W okresie pierwszych trzech miesięcy stosowania tyklopidyny, rzadko mogą wystąpić zaburzenia czynności wątroby (zapalenie wątroby, żółtaczkę cholestatyczna). Rzadko występują też zawroty głowy, szumy uszne, uczucie osłabienia, zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów w surowicy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Należy uprzedzić pacjenta, że jeśli wystąpią jakiegokolwiek inne działania niepożądane, należy zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty.

#### 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 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309, e-mail:

[ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9. Przedawkowanie**

Opisano nieliczne przypadki przedawkowania tyklopidyny, np.: 38-letni mężczyzna zażył 6 g chlorowodoru tyklopidyny (24 tabletki po 250 mg). Stwierdzono wydłużenie czasu krzepnięcia krwi oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej we krwi. Objawy przedawkowania minęły samoistnie.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe; inhibitory agregacji płytek, poza heparyną, kod ATC: B01AC05

Tyklopidyna jest lekiem zmniejszającym agregację płytek krwi i hamującym proces tworzenia zakrzepów. Znacznie wydłuża czas krzepnięcia krwi.

Ważną rolę w powstawaniu zakrzepów w naczyniach krwionośnych spełniają płytki krwi. Wykazują skłonność do przylegania do wewnętrznych blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych i mózgowych, co powoduje zagrożenie zawałem serca lub mózgu. U pacjentów stosujących tyklopidynę, płytki krwi wykazują zmniejszoną zdolność wiązania fibrynogenu, co utrudnia zlepianie się ich w agregaty. Związek macierzysty jest nieaktywny *in vitro* w stężeniach, jakie występują *in vivo*. Wpływ tyklopidyny na płytki krwi zależy od wielkości zastosowanej dawki, jest nieodwracalny i trwa od 8 do 10 dni (do końca życia płytki). Działanie przeciwplatek występuje w czasie 6 godzin. Maksymalne zahamowanie aktywności płytek (od 60 do 70%) występuje po 8 – 11 dniach. Mniejsze dawki tyklopidyny wykazują słabsze i opóźnione działanie. Dawki większe niż 2 razy po 250 mg na dobę nieznacznie zwiększają skuteczność działania tyklopidyny, natomiast znacznie nasilają występowanie działań niepożądanych. Czas krzepnięcia krwi po zastosowaniu tyklopidyny może być przedłużony nawet dwukrotnie. Po odstawieniu tyklopidyny czas krzepnięcia krwi oraz inne parametry czynności płytek krwi powracają do wartości sprzed podania produktu w czasie około dwóch tygodni. Tyklopidyna nie hamuje syntezy prostaglandyn.

### 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

#### Wchłanianie

Po doustnym podaniu 250 mg tyklopidyny jest ona szybko i prawie całkowicie wchłaniana z przewodu pokarmowego (ponad 80%). Pokarm znacznie zwiększa wchłanianie tyklopidyny.

#### Dystrybucja

Tyklopidyna w 98% wiąże się z białkami surowicy krwi, głównie z albuminami i lipoproteinami. Wiązanie z albuminami i lipoproteinami nie zależy od stężenia w surowicy krwi. Tyklopidyna wiąże się również z kwasem  $\alpha$ -1-glikoproteinowym: z tym białkiem związane jest do 15% tyklopidyny. Nie stwierdzono zależności pomiędzy stężeniem tyklopidyny w surowicy krwi a siłą działania przeciwplatekowego.

Po doustnym podaniu tyklopidyny jej maksymalne stężenie w surowicy krwi występuje po 1 - 3 godzinach. Po podaniu 1 g tyklopidyny maksymalne stężenie wynosi 2,13  $\mu\text{g/ml}$ . Po 21 dniach stosowania produktu w dawce 250 mg dwa razy na dobę, stężenie w surowicy wynosi  $0,9 \pm 0,18 \mu\text{g/ml}$ .

#### Metabolizm

Tyklopidyna jest szybko metabolizowana w wątrobie. Tylko śladowe ilości związku macierzystego są wykrywalne w moczu. Tyklopidyna jest metabolizowana w wyniku

N-dealkilacji, N-utleniania oraz utleniania pierścienia tiofenowego. Nie ustalono budowy chemicznej metabolitów (trzyznacie). Jeden z metabolitów wykazuje silniejsze działanie przeciwplatekowe *in vivo* niż tyklopidyna. Nie wykazuje takiego działania *in vitro*.

Klirens tyklopidyny zależy od wieku pacjenta. Wartość klirensu w stanie równowagi u pacjentów w podeszłym wieku (średnio około 70 lat) jest w przybliżeniu 2 razy mniejsza niż u pacjentów młodszych. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

W badaniach klinicznych średnie stężenia tyklopidyny w surowicy krwi u pacjentów z zaawansowaną marskością wątroby było nieznacznie większe niż u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W badaniach klinicznych porównywano działanie tyklopidyny (dawka 2 x 250 mg na dobę przez 11 dni) u pacjentów z nieznaczną i umiarkowaną niewydolnością nerek oraz u pacjentów zdrowych. W porównaniu do pacjentów zdrowych, wartości pola pod krzywą AUC tyklopidyny u pacjentów z niewydolnością nerek zwiększały się odpowiednio o 28 i 60%, a klirens osocza zmniejszał się odpowiednio o 37 i 52%. Wydłużenie czasu krzepnięcia krwi obserwowano wyłącznie u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek.

Eliminacja

Brak danych dotyczących przenikania tyklopidyny do mleka kobiet karmiących piersią.

Wydalenie nerkowe: 60%. Po upływie 48 godzin od podania w moczu występuje mniej niż 1% niezmięnionej tyklopidyny.

Wydalenie z żółcią: wykryto metabolity tyklopidyny w żółci szczurów i psów. Brak danych z badań u ludzi.

Wydalenie z kałem: 23%. Około 33% oznaczonej ilości stanowiła niezmięniona tyklopidyna.

Po wielokrotnym podaniu tyklopidyny jej farmakokinetyka jest nieliniowa. Ponadto klirens tyklopidyny znacznie się zmniejsza.

U pacjentów w podeszłym wieku, okres półtrwania tyklopidyny po jednokrotnym doustnym podaniu dawki 250 mg wynosił około 12,6 godzin. Po podaniu wielokrotnym 250 mg dwa razy na dobę w końcowym okresie badań, okres półtrwania wynosił od 4 do 5 dni. Stan równowagi stężenia tyklopidyny w surowicy krwi występował średnio pomiędzy 14. a 21. dniem.

### **5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

*Toksyczność ostra*

Wykonano badania na myszach i szczurach. Wartości LD<sub>50</sub> po podaniu doustnym tyklopidyny wynosiły od 600 do 850 mg/kg mc. u myszy i od 1,5 do 1,9 g/kg mc. u szczurów.

Wystąpiły następujące objawy toksyczności: krwawienie z przewodu pokarmowego, drgawki, hipotermia, duszność, zaburzenia równowagi i poruszania się.

*Toksyczność przewlekła*

W badaniach na szczurach i pawianach wystąpiły głównie objawy toksyczności ze strony wątroby, takie jak: zwiększenie masy wątroby, zwiększenie stężenia cytochromu P-450 wraz z zahamowaniem jego aktywności. U szczurów występowała hipercholesterolemia, przerost hepatocytów, rozrost siateczki cytoplazmatycznej. Powyższe objawy toksyczności nie mają odniesienia do działania produktu u ludzi. Wyniki badań hematotoksyczności wykonywanych na zwierzętach, z uwagi na brak odpowiedniego modelu badawczego nie tłumaczą wpływu tyklopidyny na krwinki u ludzi.

*Reprodukcja i teratogenność*

W badaniach na myszach, szczurach i królikach nie stwierdzono przypadków teratogenności tyklopidyny.

Po podaniu chlorowodoru tyklopidyny w dawkach 200 mg/kg mc./dobę samicom myszy i w dawkach 400 mg/kg mc./dobę samicom szczurów, stwierdzono objawy toksyczności u płodów, takie jak: zwiększenie liczby przypadków resorpcji płodów, zahamowanie rozwoju, zaburzenia kostnienia. Po podaniu chlorowodoru tyklopidyny królikom w dawce 200 mg/kg mc./dobę, nie występowały zaburzenia rozwoju płodów.

*Rakotwórczość*

Przeprowadzono dwuletnie badania na szczurach. Zwierzętom podawano tyklopidynę w dawkach większych niż 100 mg/kg mc./dobę. Nie stwierdzono przypadków indukowania rakotwórczości przez tyklopidynę. Nie stwierdzono też takich przypadków w 78-tygodniowych badaniach na myszach. Zwierzętom podawano tyklopidynę w dawkach większych niż 275 mg/kg mc./dobę.

*Mutagenność*

Nie stwierdzono przypadków indukowania mutagenności przez tyklopidynę.

#### *Wpływ na płodność*

Samicom i samcom szczurów podawano tyklopidynę doustnie w dawkach większych niż 400 mg/kg mc./dobę. U badanych zwierząt nie stwierdzono zmniejszenia płodności.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń tabletki:*

Celuloza mikrokrystaliczna

Kwas stearynowy

Kroskarmeloza sodowa

#### *Otoczka tabletki:*

Hypromeloza

Makrogol 3350

Tytanu dwutlenek (E 171)

Wosk Carnauba

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3. Okres ważności**

2 lata.

Przed zastosowaniem produktu należy sprawdzić datę ważności podaną na opakowaniu. Nie stosować po terminie ważności.

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić od światła.

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

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE), zamknięta polipropylenową (PP) zakrętką. 30 lub 60 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

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

**Apotex Europe B.V.**

Archimedesweg 2



2333 CN Leiden  
Holandia

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

9383

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.06.2005

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19.10.2011

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

11.2017