

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IFAPIDIN, 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

Wygląd: białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczoną literą „E” i liczbą „421” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Tyklopidyna jako selektywny inhibitor agregacji płytek krwi jest stosowana w leczeniu schorzeń naczyniowych i zapobieganiu ich powikłaniom:

- zapobieganie niedokrwinnym udarom mózgu, zapobieganie przejściowym niedokrwieniom mózgu (TIA),
- zapobieganie reokluzji po zawałach mięśnia sercowego i zapobieganie wtórnym zawałom,
- zapobieganie zakrzepom naczyń obwodowych w przebiegu miażdżycy tętnic kończyn dolnych,
- zapobieganie wtórnej angiopatii miażdżycowej i cukrzycowej.

Ponadto – w chirurgii przed i po zabiegach z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego, przy hemodializie – poprawia efekty dializy, działa ochronnie na płytki, zmniejsza ilość podawanej heparyny. Lecznico i zapobiegawczo w zaburzeniach płytkowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Ściśle według wskazań lekarza.

1 tabletki (250 mg) 2 razy na dobę.

Niewydolność wątroby

W związku z tym, że tyklopidyna jest intensywnie metabolizowana w wątrobie, w przypadkach niewydolności wątroby podawanie produktu leczniczego wymaga zwiększonej ostrożności i powinno zostać przerwane, jeśli wystąpi zapalenie wątroby lub żółtaczka (patrz punkt 4.4).

Osoby w podeszłym wieku

Osoby w starszym wieku mogą przyjmować typowe dawki stosowane u dorosłych.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży z uwagi na brak doświadczenia klinicznego.

Sposób podawania

Podanie doustne. Lek należy przyjmować w czasie posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6,
- Skaza krwotoczna,
- Zmiana narządowa związana ze skłonnością do krwawień: aktywna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, ostra faza krwotocznych incydentów mózgowo-naczyniowych
- Choroby układu krwiotwórczego związane z wydłużonym czasem krwawienia,
- Ciężka niewydolność wątroby,
- Leukopenia, trombocytopenia, agranulocytoza w wywiadzie,
- Neutropenia (liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 1500/\text{mm}^3$) lub trombocytopenia (liczba płytek krwi $< 100000/\text{mm}^3$)
- Nie należy stosować produktu w pierwotnej profilaktyce zakrzepicy u osób zdrowych.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie produktu wymaga ścisłego przestrzegania zaleceń podanych w punktach opisujących wskazania, przeciwwskazania, interakcje, specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.5).

Nigdy nie należy stosować produktu w pierwotnej profilaktyce zakrzepicy u osób zdrowych.

Tyklopidynę stosuje się u pacjentów, u których występuje nadwrażliwość lub brak działania terapeutycznego po stosowaniu kwasu acetylosalicylowego.

Mogą wystąpić hematologiczne reakcje niepożądane i ich efekty (w tym krwawienia).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano agranulocytozę, pancytopenię i rzadkie przypadki białaczki. Mogą wystąpić ciężkie, czasami śmiertelne hematologiczne i krwotoczne objawy niepożądane (patrz punkt 4.8), szczególnie związane z:

- nieodpowiednim monitorowaniem klinicznym, późnym rozpoznaniem i niewłaściwym leczeniem działań niepożądanych,
 - jednoczesnym stosowaniem leków przeciwwzakrzepowych i hamujących agregację płytek (np. salicylanów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych).
- Niemniej jednak, w przypadku implantacji stentów wieńcowych, Ifapidin należy stosować w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym (100-325 mg/dobę) przez co najmniej miesiąc po zabiegu.

Monitorowanie hematologiczne

Na początku leczenia należy wykonać pełną morfologię krwi (wraz z liczbą płytek krwi), rozmaz i czas krwawienia. Badania te należy powtarzać co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące terapii. W razie potwierdzenia neutropenii (liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 1500/\text{mm}^3$) lub trombocytopenii (liczba płytek krwi $< 100000/\text{mm}^3$) leczenie należy przerwać i kontrolować parametry hematologiczne (pełna morfologia krwi łącznie z liczbą płytek, rozmaz krwi, czas krwawienia) do czasu ich normalizacji.

Z uwagi na długi okres półtrwania chlorowodoru tyklopidyny w osoczu zaleca się, aby każdy pacjent, który z jakiegokolwiek powodu przerywa stosowanie produktu Ifapidin w ciągu pierwszych 90 dni, wykonał dodatkowe badanie morfologii krwi z rozmazem w ciągu 2 tygodni od odstawienia produktu. Parametry hematologiczne, w tym liczbę leukocytów z rozmazem i liczbę płytek krwi, należy kontrolować do czasu ich normalizacji.

Monitorowanie kliniczne

U każdego pacjenta podmiotowe i przedmiotowe objawy kliniczne wszelkich reakcji niepożądanych zawsze wymagają monitorowania szczególnie w ciągu pierwszych 3 miesięcy terapii.

Pacjentów należy przestrzec, aby przed jakimkolwiek zabiegiem chirurgicznym lub stomatologicznym informowali lekarza lub dentystę o stosowaniu produktu Ifapidin.

Pacjentów należy też pouczyć, aby natychmiast zgłaszali się do lekarza, jeśli wystąpi u nich jakakolwiek skórna reakcja alergiczna, uporczywa biegunka, lub jeśli zauważą jakiekolwiek działania niepożądane związane z neutropenią (gorączka, ból gardła, owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej), trombocytopenią i (lub) zaburzeniami hemostazy (przedłużone lub nietypowe krwawienie, krwiak, plamica, smoliste stolce), zakrzepową plamicą małopłytkową (patrz dalej) lub zapaleniem/niewydolnością wątroby (żółtaczka, ciemny mocz, odbarwione stolce). Lekarze powinni zalecać wszystkim pacjentom, aby w razie wystąpienia któregośkolwiek z powyższych objawów podmiotowych lub przedmiotowych przerwali leczenie i ponownie zgłosili się do lekarza.

W przypadku gorączki, zapalenia gardła, owrzodzeń błony śluzowej jamy ustnej *należy natychmiast skontrolować morfologię krwi*. Decyzję o kontynuacji bądź przerwaniu leczenia należy podjąć w zależności od wyników badania parametrów hematologicznych.

Jeśli wystąpi uporczywa i (lub) obfita biegunka i nudności, leczenie należy przerwać.

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP; zespół Moschcowitza)

W przypadku rzadkiej, potencjalnie zagrażającej życiu *zakrzepowej plamicy małopłytkowej* może wystąpić trombocytopenia, niedokrwistość hemolityczna, objawy neurologiczne przypominające przejściowe niedokrwienie mózgu lub udar mózgu, zaburzenia czynności nerek i gorączka. TTP może wystąpić nagle i w większości przypadków pojawia się w ciągu pierwszych 8 tygodni po włączeniu leczenia.

W związku z tym, że zakrzepowa plamica małopłytkowa może prowadzić do zgonu, zawsze należy skonsultować się z hematologiem i w razie rozpoznania lub podejrzenia tego zespołu pacjenta należy przyjąć do specjalistycznego oddziału. Plazmafereza poprawia rokowanie w tej chorobie. Z uwagi na to, że podanie płytek może prowadzić do nasilonej zakrzepicy, o ile to możliwe, należy tego unikać.

Niewydolność wątroby

W związku z tym, że tyklopidyna jest intensywnie metabolizowana w wątrobie, leczenie wymaga szczególnej ostrożności. W razie podejrzenia zaburzeń czynności wątroby należy wykonać badania czynności wątroby, szczególnie w pierwszych miesiącach leczenia. Jeśli wystąpi zapalenie wątroby lub żółtaczka, leczenie należy przerwać i wykonać badania czynności wątroby.

Niewydolność nerek

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie obserwowano niespodziewanych problemów u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek. Nie ma doświadczenia dotyczącego modyfikowania dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek większego stopnia. Niemniej jednak u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek konieczne może być zmniejszenie dawki tyklopidyny lub odstawienie produktu, jeśli wystąpią zaburzenia krwotoczne lub dotyczące układu krwiotwórczego.

Decyzję o wznowieniu leczenia produktem Ifapidin należy podejmować na podstawie oceny objawów klinicznych i wyników badań laboratoryjnych.

Reakcje krzyżowe między tienopirydynami

Należy zebrać od pacjentów wywiad dotyczący nadwrażliwości na inną tienopirydynę (na przykład kłopidogrel, prasugrel), ponieważ opisywano krzyżowe reakcje alergiczne między tienopirydynami (patrz punkt 4.8). Tienopirydyny mogą powodować łagodne do ciężkich reakcje alergiczne, takie jak wysypka, obrzęk naczynioruchowy lub hematologiczne reakcje krzyżowe, jak trombocytopenia i neutropenia. Pacjenci, u których wcześniej występowała reakcja alergiczna i (lub) hematologiczna na

jakąś tienopirydynę, mogą być zagrożeni większym ryzykiem wystąpienia takiej samej lub innej reakcji na inny lek z grupy tienopirydyn. U pacjentów ze stwierdzoną alergią na tienopirydyny zaleca się obserwację w kierunku objawów nadwrażliwości.

Hemostaza

Produkt należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów ze skłonnością do krwawień. Jednoczesne podawanie tyklopidyny z heparynami, doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi lub lekami przeciwplatekowymi jest zakazane (patrz punkt 4.4 i 4.5). Ifapidin można stosować łącznie z wyżej wymienionymi lekami jedynie w wyjątkowych przypadkach i pod ścisłą kontrolą lekarską i laboratoryjną (patrz punkt 4.5).

W przypadku nawet niewielkich zabiegów chirurgicznych (np. ekstrakcja zęba) należy spodziewać się wydłużonego czasu krwawienia.

Jeśli pacjent ma planowany zabieg chirurgiczny, leczenie - o ile to możliwe - należy przerwać co najmniej 10 dni przed operacją (z wyjątkiem przypadków, w których działanie przeciwkrzeplowe jest ewidentnie potrzebne), mając na uwadze ryzyko krwawienia indukowanego tyklopidyną.

W przypadku pilnych operacji, można zastosować – pojedynczo lub łącznie – 3 sposoby ograniczania ryzyka krwotoku i wydłużenia czasu krwawienia: podanie 0,5 do 1 mg/kg metylprednizolonu dożylnie, z powtarzaniem dawki; podanie desmopresyny w dawce 0,2 do 0,4 µg/kg; przetoczenie płytek krwi.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci i młodzieży.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Z uwagi na zwiększone ryzyko krwotoku jednoczesne podawanie tyklopidyny i niżej wymienionych leków wymaga szczególnej ostrożności i dokładniejszego monitorowania klinicznego i laboratoryjnego:

- niesteroidowe leki przeciwzapalne (nasilenie działania hamującego agregację płytek i wpływ niesteroidowych leków przeciwzapalnych na błonę śluzową żołądka i dwunastnicy),
- inhibitory agregacji płytek (nasilenie działania hamującego agregację płytek),
- pochodne kwasu salicylowego (nasilenie działania hamującego agregację płytek i wpływ pochodnych kwasu salicylowego na błonę śluzową żołądka i dwunastnicy). Szczególny przypadek implantacji stentów – patrz punkt 4.4 ,
- doustne leki przeciwkrzeplowe (połączenie działania przeciwkrzepliwego i działania hamującego agregację płytek krwi). Wymagana jest częstsza kontrola INR,
- heparyny (połączenie działania przeciwkrzeplowego i działania hamującego agregację płytek krwi). W przypadku heparyny niefrakcjonowanej konieczna jest częstsza kontrola czasu APTT.
- Selektywne inhibitory wychwytu 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.

Należy unikać jednoczesnego stosowania lub konieczna jest ostrożność i ścisłe monitorowanie kliniczne w przypadku następujących leków:

- Teofilina
Tyklopidyna zwiększa stężenie teofiliny w osoczu (zmniejsza klirens teofiliny), co wiąże się z ryzykiem przedawkowania. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych 2 leków, należy regularnie kontrolować stężenia teofiliny w osoczu. W razie potrzeby, w czasie i po zakończeniu terapii tyklopidyną należy zmodyfikować dawkę teofiliny.

- Fenytoina
Badania *in vitro* wykazały, że tyklopidyna nie ma wpływu na wiązanie fenytoiny z białkami osocza. Nie badano jednak wpływu tyklopidyny i jej metabolitów na wiązanie z białkami osocza *in vivo*. W niektórych przypadkach jednoczesne podawanie tyklopidyny i fenytoiny prowadziło do zwiększonego stężenia fenytoiny i toksyczności fenytoiny (zaleca się kontrolę stężenia fenytoiny we krwi).
- Cyklosporyna
W bardzo rzadkich przypadkach opisywano zmniejszenie stężenia cyklosporyny we krwi. Dlatego w przypadku jednoczesnego stosowania należy kontrolować stężenia cyklosporyny we krwi.
- Digoksyna
Można spodziewać się niewielkiego – o około 15% - zmniejszenia stężeń digoksyny w osoczu (bez wpływu na skuteczność terapeutyczną).

Inne jednocześnie stosowane leki:

W czasie jednoczesnego podawania z tyklopidyną biologiczny okres półtrwania antypiryny, metabolizowanej przez cytochrom P450, wydłuża się o około 25%. Takiego efektu można też oczekiwać w przypadku innych substancji o podobnym metabolizmie. Szczególnie w przypadku substancji o wąskim indeksie terapeutycznym na początku i po zakończeniu jednoczesnego stosowania konieczne jest zmodyfikowanie dawki.

Jednoczesne podawanie tyklopidyny i leków zubożających prowadzi do zmniejszenia stężeń tyklopidyny w osoczu o 20-30%.

Przewlekłe leczenie cymetydyną istotnie zwiększa stężenie tyklopidyny w osoczu.

U osób zdrowych długotrwałe podawanie fenobarbitalu nie ma wpływu na przeciwpłytkowe działanie tyklopidyny.

Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji międzylekowych podczas jednoczesnego podawania tyklopidyny z lekami beta-adrenolitycznymi, antagonistami wapnia lub lekami moczopędnymi.

Badania *in-vitro* pokazują, że tyklopidyna nie ma wpływu na wiązanie propranololu z białkami osocza.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania tyklopidyny w czasie ciąży. W badaniach na zwierzętach potwierdzono toksyczność reprodukcyjną po dużych dawkach, toksycznych dla matki (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania produktu Ifapidin w czasie ciąży, o ile we względu na stan kliniczny kobiety ciężarnej stosowanie tyklopidyny nie jest konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tyklopidyna jest wydzielana do mleka kobiecego. Dostępne dane uzyskane w eksperymentach na szczurach potwierdzają, że tyklopidyna jest wydzielana do mleka samic. Nie zaleca się stosowania produktu Ifapidin w czasie karmienia piersią. W czasie terapii produktem Ifapidin – jeśli jest ona bezwzględnie konieczna – należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie obserwowano upośledzenia płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Bardzo rzadko produkt może powodować zawroty głowy, szумы uszne (patrz punkt 4.8) i pogarszać zdolność koncentracji. Dlatego zalecenia dotyczące ograniczenia lub zakazu prowadzenia pojazdów i wykonywania czynności związanych ze zwiększonym ryzykiem wypadku powinny być ustalane przez lekarza indywidualnie dla każdego pacjenta.

4.8 Działania niepożądane

Zdarzenia niepożądane wymieniono według następujących kategorii częstości występowania:

bardzo często: $\geq 1/10$;

często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$;

niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$;

rzadko: $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$;

bardzo rzadko: $< 1/10.000$

nieznana (nie można ustalić częstości na podstawie dostępnych danych)

Klasa układowo-narządowa	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego ¹	Neutropenia, w tym ciężka neutropenia (patrz punkt 4.4), agranulocytoza	Izolowana małopłytkowość lub w wyjątkowych przypadkach ze współistniejącą niedokrwistością hemolityczną, śmiertelnymi powikłaniami agranulocytozy mogą być sepsa i wstrząs septyczny.	Pancytopenia, aplazja szpiku kostnego, zakrzepowa plamica małopłytkowa (thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP), białaczka, trombocytoza (patrz punkt 4.4).		
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje immunologiczne o różnych objawach, takie jak reakcje alergiczne, eozynofilia, anafilaksja, obrzęk Quinckego, bóle stawów, zapalenie naczyń, zespół tocznia, alergiczna pneumopatia, nefropatia z nadwrażliwością czasami prowadząca do niewydolności nerek.	krzyżowa nadwrażliwość na leki między tienopirydynami (jak kłopidogrel, prasugrel)

Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy, zawroty głowy	Zaburzenia czucia (neuropatia obwodowa)	Szumy uszne		
Zaburzenia naczyniowe		Siniaki, wybroczyny, krwawienie z nosa, krwimocz, krwawienie dospojówkowe, krwawienia około- i pooperacyjne, krwotok, który może być ciężki i czasami prowadzący do zgonu	Krwawienie wewnątrzmożgowe		
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności	Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy		Ciężka biegunka z zapaleniem okrężnicy (łącznie z limfocytowym zapaleniem okrężnicy)	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej i aminotransferaz (patrz punkt 4.4).	Zwiększenie stężenia bilirubiny	Zapalenie wątroby (cytolityczne i (lub) cholestatyczne)	Opisywano przypadki zapalenia wątroby z zejściem śmiertelnym, piorunujące zapalenie wątroby.	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypki skórne, szczególnie plamisto-grudkowa lub pokrzywkowa, często z towarzyszącym świądem, wysypki skórne mogą być uogólnione	Złuszczające zapalenie skóry		Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lyella	

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				Gorączka	
Badania diagnostyczne	Zwiększone stężenia cholesterolu i trójglicerydów w surowicy				

¹Morfologię krwi starannie monitorowano w 2 dużych badaniach klinicznych obejmujących 2048 pacjentów z przejściowym niedokrwieniem mózgu/udarem mózgu, leczonych tyklopidyną (wieloośrodkowe kontrolowane badania kliniczne CATS i TASS) (patrz 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
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W czasie podawania tyklopidyny istnieje zwiększone ryzyko krwotoku, co wynika z farmakodynamicznych właściwości produktu.

W razie przedawkowania zaleca się płukanie żołądka i leczenie podtrzymujące.

Jeśli wymagane jest szybkie skorygowanie wydłużonego czasu krwawienia, działanie tyklopidyny może odwrócić przetoczenie masy płytkowej (patrz punkt 4.4).

Nie ma możliwości usunięcia tyklopidyny za pomocą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory agregacji płytek krwi, z wyłączeniem heparyny; kod ATC: B01AC05.

Tyklopidyna jest inhibitorem agregacji płytek. Hamuje agregację płytek indukowaną przez ADP poprzez blokowanie receptora P2Y₁₂ i wydłuża w ten sposób czas krwawienia. Jej działanie jest zależne od dawki. Nie wykazuje aktywności *in vitro*. Wywiera jedynie działanie *in vivo* i ma aktywny metabolit stwierdzany w krwi krążącej. Nie hamuje cyklooksygenazy.

Czas krwawienia oznaczany metodą Ivy'ego wydłuża się dwukrotnie. Wydłużenie czasu krwawienia bez ucisku nie jest takie samo.

U większości pacjentów czas krwawienia i inne funkcje trombocytów powracają do normy w ciągu tygodnia od odstawienia produktu.

Po podawaniu dawki 250 mg 2 razy na dobę hamowanie agregacji płytek osiąga się w ciągu 2 dni a maksymalny efekt uzyskuje się w ciągu 5-8 dni. W dawkach terapeutycznych tyklopidyna powoduje hamowanie agregacji płytek indukowanej ADP (2,5 μmol/l) o 50-70%. Mniejsze dawki hamują agregację płytek w mniejszym stopniu. Wpływ tyklopidyny na zmniejszanie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych oceniano w różnych zaślepionych kontrolowanych badaniach klinicznych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki tyklopidyna szybko i prawie całkowicie się wchłania. Maksymalne stężenie w surowicy pojawia się po około 2 godzinach od podania.

Metabolizm

Przyjmowanie produktu z pokarmem zwiększa jego biodostępność. Po wielokrotnym podawaniu dawek 250 mg 2 razy na dobę stan stacjonarny uzyskuje się w ciągu 7-10 dni.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 30-50 godzin. Działanie hamujące agregację płytek nie jest bezpośrednio związane ze stężeniem w osoczu. Tyklopidyna jest metabolizowana głównie w wątrobie, około 50-60 % podanej dawki wydala się z moczem a 20-30% z kałem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie ma danych przedklinicznych, które mogłyby wpływać na kliniczne stosowanie produktu, poza poniższymi wyjątkami:

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej u szczurów, myszy i królików nie uzyskano danych wskazujących na potencjał teratogeny tyklopidyny.

Po podawaniu maksymalnych dawek (200 mg chlorowodoru tyklopidyny/kg / dobę) u myszy i dawek toksycznych dla matki u szczurów (400 mg/kg /dobę), toksyczny wpływ na płód (zwiększona częstość reabsorpcji płodów, opóźniony rozwój płodów, upośledzenie kostnienia) obserwowano u obu gatunków.

Nie obserwowano toksycznego wpływu na płód u królików, nawet po dawkach toksycznych dla matki 200 mg/kg /dobę.

Nie obserwowano zmniejszenia płodności.

Potencjał mutageny i karcynogeny

Nie ma dowodów, które wskazywałyby na mutagenne lub rakotwórcze właściwości tyklopidyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna

Skrobia ziemniaczana

Kwas cytrynowy jednowodny

Kwas stearynowy

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Hypromeloza

Makrogoł 6000

Tytanu dwutlenek (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 w tekturowym pudełku.

20 tabletek (1 blister, 20 tabletek lub 2 blistry, 10 tabletek) lub 60 tabletek (3 blistry po 20 tabletek lub 6 blisterów po 10 tabletek).

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

Na opakowaniu zewnętrznym nazwę produktu oraz dawkę zapisano również w alfabecie Braille'a.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EGIS Pharmaceuticals PLC
Kereszturi ut 30-38
1106 Budapest
Węgry

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 7971

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.10.1998

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.03.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.10.2016