

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aclostin, 250 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę powlekana zawiera 250 mg tyklopidyny chlorowodoru (*Ticlopidini hydrochloridum*).
Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna 20 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu u pacjentów po przebytym epizodzie niedokrwienia naczyń mózgowych (udar niedokrwienno mózgu, przejściowe ataki niedokrwienne w wywiadzie).

Zapobieganie ciężkim incydentom niedokrwienia (szczególnie w obrębie naczyń wieńcowych) u pacjentów z zarostową miażdżycą tętnic kończyn dolnych w fazie chromania przestankowego.
Zapobieganie wykrzepianiu w przetocze tętniczo-żylny u pacjentów poddawanych hemodializom.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli: doustnie, zwykle 250 mg (1 tabletkę powlekaną) 2 razy na dobę, wraz z posiłkami.

Dzieci i młodzież do 18 lat: Aclostin nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej lat 18 ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Pacjenci z niewydolnością nerek:

Klirens tyklopidyny zmniejsza się z narastaniem niewydolności, dlatego u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek należy zachować szczególną ostrożność i w razie konieczności zmniejszyć dawki.

Pacjenci z niewydolnością wątroby:

U pacjentów z niewydolnością wątroby zwiększa się stężenie tyklopidyny we krwi a zmniejsza ilość syntetyzowanych w wątrobie prekursorów czynników krzepnięcia. Dlatego u takich pacjentów należy zachować szczególną ostrożność stosując tyklopidynę i w razie konieczności zmniejszyć dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Skazy krwotoczne.

Choroby mogące powodować krwawienia (np. wrzód żołądka i dwunastnicy).

Ostre krwotoczne udary mózgowe.

Choroby krwi przebiegające z wydłużeniem czasu krwawienia.

Leukopenia, agranulocytoza, małopłytkowość w wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z chorobami nerek lub wątroby obecnie lub w wywiadzie, może być konieczne zmniejszenie dawek (patrz punkt 4.2).

Tyklopidyna może spowodować ciężkie, zagrażające życiu hematologiczne działania niepożądane takie jak: neutropenia/agranulocytoza, zakrzepowa plamica małopłytkowa i niedokrwistość aplastyczna (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem stosowania produktu należy opisać pacjentowi objawy mogące świadczyć o wystąpieniu neutropenii (gorączka, ból gardła, owrzodzenia jamy ustnej), małopłytkowości i (lub) zaburzeń hemostazy (wydłużone lub inne niż zazwyczaj krwawienie, łatwość siniaków, plamica, smolisty stolec), i zapalenia wątroby (w tym żółtaczką, ciemne zabarwienie moczu, jasny stolec).

Pacjenta należy poinformować, że w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek z wyżej wymienionych objawów należy przerwać stosowanie produktu i natychmiast skonsultować się z lekarzem.

Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co 2 tygodnie w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia i 15 dni po jego zakończeniu należy kontrolować całkowitą liczbę krwinek wraz z rozmazem. W przypadku wystąpienia neutropenii lub małopłytkowości należy przerwać podawanie tyklopidyny.

W trakcie pierwszych 3 miesięcy stosowania należy szczególnie uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy neutropenii, krwawień oraz żółtaczki.

Na 10 – 14 dni przed przeprowadzeniem zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego tyklopidynę należy odstawić. W przypadku konieczności przeprowadzenia zabiegu ze wskazań nagłych, pacjentowi przyjmującemu tyklopidynę można podać dożylnie 0,5 – 1 mg/kg mc. metyloprednizolonu lub przetoczyć masę płytkową w celu zmniejszenia ryzyka nadmiernego krwawienia.

Należy poinstruować pacjentów, by w trakcie leczenia tyklopidyną ściśle przestrzegali zaleceń lekarza (w tym zasięgaliby opinii przed zastosowaniem jakichkolwiek innych leków, szczególnie kwasu acetylosalicylowego i niesteroidowych leków przeciwzapalnych) i regularnie zgłaszali się na wizyty kontrolne. Niestosowanie się do tego zwiększa ryzyko poważnych zaburzeń krzepnięcia krwi i opóźnia ich wykrycie.

Ponieważ stosowanie tyklopidyny związane jest z ryzykiem wystąpienia ostrej neutropenii i (lub) agranulocytozy, powinna ona być zarezerwowana dla pacjentów, u których występuje nadwrażliwość lub brak wystarczającej reakcji na kwas acetylosalicylowy.

Produkt Aclostin zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lappa) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Tyklopidynę należy stosować ostrożnie wraz z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, heparyną, lekami fibrynolitycznymi, kwasem acetylosalicylowym, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i innymi lekami hamującymi agregację płytek krwi, monitorując parametry krzepnięcia krwi i obraz krwi obwodowej.

Tyklopidyna nieznacznie zmniejsza stężenie digoksyny a zwiększa stężenie teofiliny w osoczu. W przypadku jednoczesnego przyjmowania może zajść konieczność zmiany dawkowania.

Leki zubożniające kwas solny zmniejszają stężenie tyklopidyny w osoczu.

Należy zachować ostrożność stosując tyklopidynę równocześnie z lekami metabolizowanymi przez enzymy mikrosomalne wątroby, a także wraz z propranololem, fenytoiną i kortykosteroidami. Nie stwierdzono interakcji tyklopidyny z fenobarbitem, lekami beta-adrenolitycznymi innymi niż propranolol, lekami blokującymi kanał wapniowy i lekami moczopędnymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania tyklopidyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Produktu Aclostin nie wolno stosować w okresie ciąży jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Tyklopidyna przenika do mleka kobiecego, dlatego nie należy jej stosować u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze przypadki, nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W poszczególnych kategoriach częstości występowania działania niepożądane wymienione są według malejącej ciężkości.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

- niezbyt często: zmiany w obrazie krwi, takie jak neutropenia lub agranulocytoza, ze zmniejszeniem ilości komórek macierzystych w szpiku kostnym,
- rzadko: aplazja szpiku kostnego, pancytopenia, małopłytkowość ($< 80\ 000/\text{mm}^3$), niedokrwistość hemolityczna (dwa ostatnie działania niepożądane mogą wystąpić równocześnie),
- bardzo rzadko: zakrzepowa plamica małopłytkowa o przebiegu zagrażającym życiu (TTP; zespół Moschcowitza); kliniczne objawy TTP są następujące: małopłytkowość, objawy hemolizy, gorączka, objawy neurologiczne podobne do TIA lub udaru mózgu, objawy uszkodzenia nerek,
- częstość nie znana: eozynofilia.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

- rzadko: na początku leczenia - zapalenie wątroby (cytolityczne i cholestatyczne), żółtaczką zastoinową (zwykle ze znacznym zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny związanej oraz umiarkowanym zwiększeniem aktywności aminotransferaz), w bardzo rzadkich przypadkach kończące się zgonem,
- częstość nie znana: piorunujące zapalenie wątroby (*hepatitis fulminans*).

Zaburzenia żołądka i jelit:

- często: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, np. biegunka, nudności, wymioty i inne (występują zwykle w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia, najczęściej są umiarkowane i ustępują samoistnie w ciągu 1 do 2 tygodni),
- niezbyt często: krwawienia z przewodu pokarmowego,
- bardzo rzadko: ciężka biegunka z zapaleniem okrężnicy (z limfocytowym zapaleniem okrężnicy włącznie).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

- niezbyt często: alergiczne reakcje skórne, np. wysypki skórne, świąd lub pokrzywka (zwykle pojawiają się w ciągu pierwszych 3 miesięcy, średnio po 11 dniach, i ustępują w kilka dni po odstawieniu leku), wybroczyny,
- bardzo rzadko: wysypka, która może występować w formie uogólnionej, rumień wielopostaciowy.

Zaburzenia układu immunologicznego:

- bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lyella, reakcje immunologiczne, o różnym obrazie objawowym, np. obrzęk Quinckego, zapalenie naczyń, anafilaksja, alergiczne schorzenia płuc, liszaj rumieniowaty lub zapalenie nerek.

Zaburzenia układu nerwowego:

- niezbyt często: zawroty głowy, ból głowy, zwiększona skłonność do krwawień wewnątrzczaszkowych,

- rzadko: zaburzenia czucia, senność, nerwowość, zaburzenia smaku.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

- niezbyt często: jadłowstręt.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

- niezbyt często: krwawienia z nosa.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

- niezbyt często: krwimocz.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

- niezbyt często: osłabienie, bóle o różnej lokalizacji,
- rzadko: pocenie się, złe samopoczucie, uczucie oszołomienia,
- bardzo rzadko: gorączka.

Zaburzenia ucha i błędnika:

- rzadko: szum w uszach.

Zaburzenia psychiczne:

- rzadko: nastrój depresyjny.

Zaburzenia serca:

- rzadko: kołatanie serca.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

- bardzo rzadko: ból stawów.

Badania diagnostyczne:

W trakcie długotrwałego stosowania tyklopidyny dochodzi do zwiększenia stężenia HDL, LDL, VLDL, cholesterolu i triglicerydów w surowicy. Po 1 do 4 miesięcy od rozpoczęcia leczenia stężenia w surowicy przekraczają o 8 do 10% wartości wyjściowe i w trakcie dalszego stosowania tyklopidyny nie ulegają dalszemu zwiększeniu. Stosunki stężeń poszczególnych frakcji lipoprotein (w szczególności HDL do LDL) nie ulegają jednak zmianie. Występowanie tego działania niepożądanego nie jest związane z wiekiem, płcią, spożywaniem alkoholu ani występowaniem cukrzycy. Nie jest również związane ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

4.9 Przedawkowanie

Dotychczas odnotowano tylko 1 przypadek przedawkowania tyklopidyny. W jego przebiegu wystąpiło wydłużenie czasu krwawienia oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej we krwi. Objawy te ustąpiły samoistnie.

W razie przedawkowania tyklopidyny zaleca się sprowokowanie wymiotów lub płukanie żołądka oraz obserwację pacjenta, a w razie konieczności leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory krzepnięcia (bez heparyny), tyklopidyna; kod ATC: B01AC05.

Tyklopidyna hamuje agregację płytek krwi i uwalnianie płytkowych czynników krzepnięcia, zapobiegając tworzeniu zakrzepów tętniczych i żylnych. Mechanizm działania polega na zahamowaniu zależnej od ADP aktywacji płytek krwi oraz zablokowaniu łączenia się fibrynogenu z receptorem glikoproteinowym (II b i III a) płytki. W ten sposób tyklopidyna uniemożliwia agregację płytek krwi, wydłuża czas krwawienia oraz zmniejsza lepkość krwi.

Tyklopidyna, w przeciwieństwie do kwasu acetylosalicylowego, nie wpływa na aktywność układu cyklooksygenazy. Nie wpływa również na syntezę i aktywność fosfodiestrazy ani płytkowego cAMP. Siła działania tyklopidyny w stężeniach osiąganych w organizmie ludzkim jest niewielka, a za jej działanie *in vivo* odpowiedzialny jest nie zidentyfikowany dotychczas metabolit (lub metabolity).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu doustnym tyklopidyna wchłania się z przewodu pokarmowego szybko i niemal całkowicie (w 80% - 90%), przy czym obecność pokarmu zwiększa wchłanianie. Maksymalne stężenie w osoczu po jednorazowym doustnym przyjęciu 250 mg wynosi 0,4 – 0,6 µg /ml i występuje około 2 godzin po przyjęciu leku.

W stanie równowagi, który osiągany jest po 2 – 3 tygodniach stosowania 250 mg dwa razy na dobę, stężenie tyklopidyny w osoczu wynosi 1 – 2 µg /ml.

Tyklopidyna w 98% wiąże się odwracalnie z białkami osocza (głównie z albuminami i lipoproteinami), zaś metabolity wiążą się z białkami w 40 – 50%.

Metabolizm i eliminacja

Tyklopidyna metabolizowana jest w wątrobie (do co najmniej 20 metabolitów) i wydalana z moczem (60%) oraz z kałem (25%), głównie w postaci metabolitów.

Okres półtrwania tyklopidyny po podaniu pojedynczej dawki (250 mg) wynosi około 8 - 12 godzin. W stanie równowagi ulega wydłużeniu do 4 - 5 dni.

Zahamowanie agregacji płytek występuje w przybliżeniu po 2 dniach stosowania 250 mg dwa razy na dobę, osiąga poziom klinicznie istotny 2 dni później, a maksimum po 8 - 11 dniach przyjmowania według tego schematu.

U większości pacjentów czas krwawienia wraca do wartości początkowych po 1 do 2 tygodni od przerwania stosowania leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego w stopniu wystarczającym maksymalne narażenie człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Badania przeprowadzone u szczurów, myszy i królików nie wykazały, by tyklopidyna wywierała działanie teratogenne.

Objawy toksycznego działania tyklopidyny na płód (zaburzenia kostnienia, opóźnienie wzrostu i zwiększoną częstość resorpcji płodów) obserwowano dopiero po podaniu dawek wielokrotnie przekraczających dawki stosowane u ludzi (u myszy po podaniu 200 mg/kg/dobę a u szczurów po podaniu dawek toksycznych dla samic - 400 mg/kg/dobę). W badaniu przeprowadzonym u królików nawet dawki toksyczne dla matki (200 mg chlorowodoru tyklopidyny/kg/dobę) nie wpływały toksycznie na płód.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)
Kwas stearynowy (E 570)
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 6000.

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. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Al/PVC w tekturowym pudełku.

20 tabletek powlekanych (1 blister po 20 szt.)

60 tabletek powlekanych (3 blistry po 20 szt.)

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

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ICN Polfa Rzeszów S.A.
ul. Przemysłowa 2,
35-959 Rzeszów, Polska

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/6671

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

07.05.1996 r.
04.06.2001 r.
16.05.2006 r.
08.12.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO