

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
TERYTORIALNYM



2009 -03- 3 1

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

IFAPIDIN, 250 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 tabletka powl. zawiera 250 mg tyklopidyny chlorowodoru (*Ticlopidini hydrochloridum*).
Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

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 niedokrwiennym 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.

Leczniczco i zapobiegawczo w zaburzeniach płytkowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ściśle według wskazań lekarza.

1 tabletka (250 mg) 2 razy na dobę. Lek należy przyjmować w czasie posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na lek. Zaburzenia czynności układu krwiotwórczego z wydłużonym czasem krwawienia, neutropenia, trombocytopenia. Skazy krwotoczne. Schorzenia ze skłonnością do krwawień, np. wrzody żołądka i dwunastnicy, krwawienia wewnątrzczaszkowe. Ciężka niewydolność wątroby.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci przyjmujący tyklopidynę powinni być pod obserwacją lekarza, szczególnie w okresie pierwszych 3 miesięcy leczenia.

Tyklopidynę stosuje się u pacjentów, u których występuje nadwrażliwość lub brak efektu terapeutycznego po stosowaniu kwasu acetylosalicylowego. Przy stosowaniu tyklopidyny może wystąpić ciężka neutropenia i (lub) agranulocytoza, dlatego przed rozpoczęciem podawania leku i następnie co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia należy przeprowadzać kontrolne badania krwi.

Neutropenia lub agranulocytoza

Neutropenia (spadek ilości neutrofilii poniżej 1200/mm³) wystąpiła u 2,4% pacjentów w czasie badań klinicznych.

Ciężka neutropenia (poniżej 450 neutrofilii/mm³) wystąpiła u 0,8% pacjentów przyjmujących tyklopidynę.

Umiarkowana neutropenia 451-1200 neutrofilii/mm³ wystąpiła u 1,6% pacjentów przyjmujących tyklopidynę. Po odstawieniu tyklopidyny liczba neutrofilii wróciła do normy w ciągu 1 do 3 tygodni.

Neutropenia zazwyczaj występuje w okresie 3 tygodni do 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Istnieją jednak doniesienia o pojawieniu się ciężkiej neutropenii w innym czasie. Istotne jest zatem przeprowadzanie badania krwi co dwa tygodnie (częściej u pacjentów, u których początkowa ilość neutrofilii była obniżona o 30%). Ze względu na długi okres półtrwania tyklopidyny zaleca się kontynuowanie wykonywania analiz przez 14 dni od zaprzestania leczenia lub do czasu powrotu prawidłowych parametrów krwi.

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura – TTP):

Zakrzepowa plamica małopłytkowa występuje rzadko, u około 0,02 % pacjentów, jednak ponieważ może ona objawić się w wieloraki sposób, niezwykle ważne jest jej diagnozowanie, odróżnienie od trombocytopenii i jak najszybsze wdrożenie specjalistycznego leczenia.

Małopłytkowość występuje rzadko, osobno lub razem z neutropenią. W przypadku wystąpienia małopłytkowości (poniżej 80000 płytek/mm³) lek należy odstawić.

Inne wskaźniki hematologiczne

Rzadko występowały przypadki pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej.

Wszystkie rodzaje hematologicznych objawów niepożądanych mogą zagrażać życiu.

W okresie pierwszego miesiąca leczenia tyklopidyną wzrasta stężenie cholesterolu i triglicerydów w surowicy o 8 do 10%. Stosunek poszczególnych frakcji lipoprotein pozostaje nie zmieniony. Przed rozpoczęciem leczenia tyklopidyną należy przerwać stosowanie innych leków przeciwzakrzepowych i fibrynolitycznych. Podawanie leku należy również przerwać na 10 do 14 dni przed planowanym zabiegiem chirurgicznym lub stomatologicznym.

W przypadkach zabiegów chirurgicznych ze wskazań nagłych, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia krwawienia można zastosować drogą dożylną metyloprednizolon lub przetoczyć masę płytkową.

Stosowanie u osób z krwawieniami z przewodu pokarmowego

Tyklopidyna przedłuża czas krwawienia. Należy ją stosować ostrożnie u pacjentów z uszkodzeniami przewodu pokarmowego z tendencją do krwawienia.

Leki powodujące tego rodzaju uszkodzenia należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących tyklopidynę.

Stosowanie u osób z niewydolnością wątroby

Tyklopidyna jest metabolizowana przez wątrobę, dlatego u niektórych pacjentów z niewydolnością wątroby, na początku leczenia może okazać się konieczna modyfikacja dawkowania leku.

Lek należy odstawić w przypadku wystąpienia żółtaczki.

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby stosowanie leku jest przeciwwskazane.

Stosowanie u osób z niewydolnością nerek

Informacje o stosowaniu leku w tej grupie pacjentów są ograniczone. U pacjentów z niewydolnością nerek mogą wystąpić: zmniejszony klirens osoczowy, zwiększone wartości AUC i przedłużony czas krwawienia. W razie wystąpienia krwawień lub zaburzeń hematopoezy, w tej grupie pacjentów może być konieczne zmniejszenie dawki lub odstawienie leku.

Stosowanie u dzieci

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku u dzieci w wieku do 18 lat.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku klirens tyklopidyny jest zmniejszony, a jej stężenie zwiększone. W przeprowadzonych badaniach klinicznych u pacjentów o średniej wieku 64 lata nie obserwowano różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania tyklopidyny w

porównaniu z młodszymi pacjentami, nie można jednak wykluczyć większej wrażliwości na tyklopidynę u niektórych pacjentów w podeszłym wieku.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

- W przypadku równoczesnego stosowania tyklopidyny i leków metabolizowanych przez enzymy mikrosomalne, u pacjentów z niewydolnością wątroby może być konieczna zmiana dawkowania odpowiednio do wahań stężenia tych leków w osoczu.
- Tyklopidyny nie należy podawać równocześnie z heparyną, doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, lekami fibrynolitycznymi, kwasem acetylosalicylowym i innymi niesteroidowymi środkami przeciwzapalnymi, gdyż nasilają one niebezpieczeństwo krwawień.
- Digoksyna - tyklopidyna zmniejsza stężenie digoksyny w osoczu o 15%.
- Teofilina - tyklopidyna zwiększa stężenie teofiliny w osoczu.
- Leki zobojętniające kwas solny - zmniejszają stężenie tyklopidyny w osoczu o 18%.
- Fenytoina - przy podaniu równocześnie z tyklopidyną odnotowano kilka przypadków zwiększenia stężenia fenytoiny w osoczu z towarzyszącą sennością lub letargiem.
- Cymetydyna (w leczeniu przewlekłym) - jednoczesne podanie tyklopidyny powoduje zmniejszenie klirensu pojedynczej dawki tyklopidyny o 50%.
- Cyklosporyna - przy równoczesnym podaniu tyklopidyny obserwowano obniżenie stężenia cyklosporyny w osoczu.
- Nie stwierdzono interakcji tyklopidyny z fenobarbitalem, lekami beta-adrenolitycznymi, antagonistami kanału wapniowego i środkami moczopędnymi.
- Stosowanie tyklopidyny podczas posiłków powoduje wzrost biodostępności leku o 20%.

4.6. Ciąża i laktacja

W badaniach na zwierzętach, po podaniu tyklopidyny w dawkach: 200 mg/kg mc. u myszy, 400 mg/kg mc. u szczurów i 100 mg/kg mc. u królików obserwowano toksyczne działanie leku zarówno u matek jak i u płodów, nie wykazano jednak działania teratogenne. Stwierdzono przenikanie tyklopidyny do mleka.

Nie wykonano odpowiednio liczebnych, dobrze kontrolowanych obserwacji u kobiet ciężarnych. Lek może być stosowany w okresie ciąży i karmienia piersią jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie stwierdzono wpływu tyklopidyny na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Bardzo często: $>1/10$;

Często: $\geq 1/100$, $<1/10$;

Niezbyt często: $\geq 1/1000$; $<1/100$;

Rzadko: $\geq 1/10000$; $<1/1000$;

Bardzo rzadko: $<1/10000$ w tym pojedyncze przypadki.

Ponad 50% pacjentów zgłasza wystąpienie co najmniej jednego objawu niepożądanego. Na ogół występują one we wczesnym okresie leczenia, jednak mogą pojawić się również po kilku miesiącach leczenia. Większość działań niepożądanych ma charakter łagodny, jednak 21% pacjentów (w porównaniu z 14,5% przyjmujących placebo) przerwało leczenie, głównie z powodu wystąpienia biegunki, wysypki, nudności i wymiotów, bólu w obrębie jamy brzusznej i neutropenii.

W czasie leczenia tiklopidyną obserwowano następujące działania niepożądane.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

U 2,4% pacjentów wystąpiła neutropenia, a u 0,8% ciężka neutropenia (poniżej 450 neutrofilów w 1 mm^3). Rzadko mogą wystąpić: małopłytkowość, agranulocytoza, pancytopenia lub niedokrwistość. Obserwowano również zakrzepową plamicę małopłytkową, zahamowanie czynności szpiku, wzmożone krwawienia pourazowe i pooperacyjne, (występowanie siniaków, krwawienia z nosa, krwiomocz). Po odstawieniu leku u większości pacjentów czas krwawienia i czynność płytek krwi powraca do wartości prawidłowych w okresie 2 tygodni.

Zaburzenia żołądka i jelit

Najczęściej obserwowano występowanie zaburzeń żołądkowo-jelitowych takich jak biegunka, nudności i bóle brzucha. Dolegliwości te na ogół występują we wczesnym okresie leczenia, mają charakter łagodny i ustępują po upływie 1 do 2 tygodni bez przerywania leczenia. Bardzo rzadko występuje ostra lub krwawa biegunka i zapalenie jelit.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Wysypka, pokrzywka (często ze świądem) mogą pojawić się w początkowym okresie leczenia. Po przerwaniu leczenia objawy ustępują w ciągu kilku dni. Rzadko notowano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Opisano nieliczne przypadki zapalenia wątroby, żółtaczki zastoinowej, podwyższenia aktywności fosfatazy zasadowej, aminotransferaz, wzrostu stężenia bilirubiny.

Podczas leczenia tyklopidyną, w okresie pierwszego miesiąca leczenia stężenie cholesterolu i triglicerydów w surowicy wzrasta o 8 do 10% i utrzymuje się na zwiększonym poziomie w czasie leczenia. Stosunek poszczególnych frakcji lipoprotein pozostaje nie zmieniony.

W kontrolowanych, wielośrodkowych badaniach klinicznych określono częstość występowania działań niepożądanych, które obserwowano u 1% lub więcej pacjentów (wartości w nawiasach określają procent pacjentów, którzy przzerwali leczenie):

	Tyklopidyna (n=2048)	Placebo (n=536)
biegunki	12,5% (6,3)	4,5% (1,7)
nudności	7,0% (1,6)	1,7% (0,9)
niestrawność	7,0% (1,1)	0,9% (0,2)
wysypka	5,1% (3,4)	0,6% (0,9)
ból w obrębie jamy brzuszej	3,7% (1,9)	1,3% (0,4)
neutropenia	2,4% (1,3)	1,1% (0,4)
plamica	2,2% (0,2)	0,0% (0,0)
wymioty	1,9% (1,4)	0,9% (0,4)
wzdęcia	1,5% (0,1)	0,0% (0,0)

świąd	1,3% (0,8)	0,0% (0,0)
zawroty głowy	1,1% (0,4)	0,0% (0,0)
brak łaknienia	1,0% (0,4)	0,0% (0,0)
zaburzenia czynności wątroby	1,0% (0,7)	0,0% (0,0)

Do rzadziej występujących działań niepożądanych (0,5 do 1%), prawdopodobnie związanych ze stosowaniem tyklopidyny należą: uczucie sytości, pokrzywka, ból głowy, astenia, krwawienia z nosa, szumy uszne.

Stosunkowo rzadko notowano następujące objawy: niedokrwistość hemolityczna z retikulocytozą, niedokrwistość aplastyczna, małopłytkowość immunologiczna, zakrzepowa plamica małopłytkowa, zapalenie wątroby, żółtaczka, wrzód żołądka, niewydolność nerek, zespół nerczycowy, hiponatremia, zapalenie naczyń, alergiczne zapalenie płuc, liszaj rumieniowaty, neuropatia obwodowa, choroba posurowicza, zapalenie stawów i mięśni.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Leczenie tyklopidyną wiąże się ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej i aminotransferaz, która pojawia się w ciągu 1 do 4 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

W badaniach klinicznych zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej wystąpiła u 7,6% pacjentów, a AspAt u 3,1% pacjentów. W nielicznych przypadkach obserwowano niewielkie zwiększenie stężenia bilirubiny. W przypadku podejrzenia niewydolności wątroby należy wykonać badania czynnościowe wątroby.

4.9 Przedawkowanie

Zaleca się leczenie objawowe. Przedłużony czas krwawienia normalizuje się w ciągu 2 godzin po podaniu dożylnie 20 mg metyloprednizolonu. W celu usunięcia skutków działania tyklopidyny może być zastosowane przetoczenie płytek krwi.

W literaturze opisano przypadek zażycia przez pacjenta 6000 mg tyklopidyny (równoważne 24 tabletkom 250 mg), efektem czego było przedłużenie czasu krwawienia i podwyższona aktywność AlAt. Pacjent wyzdrowiał bez następstw, pomimo że nie zastosowano żadnego leczenia.

Pojedyncze dawki tyklopidyny 1600 mg/kg mc. i 500 mg/kg mc. były śmiertelne dla szczurów i myszy. Objawami ostrej toksyczności były: krwawienia z przewodu pokarmowego, drgawki, hipotermia, duszność, zaburzenia równowagi i nieprawidłowy chód.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Tyklopidyna hamuje agregację płytek krwi i uwalnianie substancji biorących udział w procesie krzepnięcia krwi, zapobiegając tworzeniu się zakrzepów tętniczych i żylnych. Mechanizm działania tyklopidyny polega na hamowaniu zależnego od ADP wiązania się fibrynogenu z receptorem glikoproteinowym (IIb i IIIa) płytki. Tyklopidyna zmniejsza stężenie fibrynogenu, wydłuża czas krwawienia i zmniejsza lepkość krwi.

Tyklopidyna nie wywiera istotnego hamującego wpływu na inne endogenne substancje pobudzające agregację płytek; nie wpływa na syntezę lub aktywność cyklooksygenazy, fosfodiesterazy, płytkowego cAMP. Tyklopidyna nie wywiera również wpływu na przepływ jonów wapniowych.

Działanie antyagregacyjne wykrywalne jest po upływie 48 godzin od podania leku. W badaniach u zdrowych ochotników efekt hamowania agregacji płytek (powyżej 50%) obserwowano po 4 dniach podawania tyklopidyny w dawce 250 mg 2 razy dziennie. Maksymalny efekt hamowania agregacji płytek (60 do 70%) występował po upływie 8 do 11 dni.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tyklopidyna wchłania się szybko i prawie całkowicie z przewodu pokarmowego (80%). Stosowanie podczas posiłków powoduje wzrost biodostępności leku o 20%. Maksymalne stężenie w surowicy występuje po około 2 godzinach po doustnym podaniu dawki 250 mg. Tyklopidyna łączy się odwracalnie z białkami osocza, głównie z albuminami i lipoproteinami. Lek jest intensywnie metabolizowany w wątrobie. Zidentyfikowano 20 metabolitów tyklopidyny. Okres półtrwania ($t_{0,5}$) po dawce jednorazowej 250 mg wynosi u pacjentów w wieku 20 do 43 lat około 7,9 godziny, u starszych pacjentów w wieku 65 do 76 lat około 12,6 godziny, w przypadku kontynuowania leczenia wzrasta do 4 - 5 dni. Stężenie tyklopidyny w osoczu ustala się po około 14 -21 dniach leczenia.

Lek jest wydalany w około 60% z moczem i w około 23% z kałem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W czasie dwuletnich badań nad rakotwórczością u szczurów, dawki 100 mg/kg mc. (tj. 1,4 raza wyższe od zalecanej klinicznie dawki w mg/kg masy ciała) nie były rakotwórcze. W 78-tygodniowych badaniach na myszach, tyklopidyna w dawce dobowej do 275 mg/kg mc. (40 razy wyższej od zalecanej dawki klinicznej w mg/kg masy ciała) również nie wywierała działania rakotwórczego. Nie wykazano działania mutagennego tyklopidyny w badaniach *in vitro*. Tyklopidyna nie wywierała wpływu na płodność szczurów, samców i samic, w dawkach poniżej 400 mg/kg masy ciała na dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna

Skrobia ziemniaczana

Kwas cytrynowy jednowodny

Kwas stearynowy

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Hypromeloza

Makrogol 6000

Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Al/PVC w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:






20 tabletek powlekanych (2 blistry po 10 tabl. lub 1 blister po 20 tabl.) oraz

60 tabletek powlekanych (6 blistrów po 10 tabl. lub 3 blistry 20 tabl.).

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

W ulotce dla pacjenta i na opakowaniu zewnętrznym umieszczono poniższą tabelę do graficznego przedstawiania sposobu przyjmowania leku. Wypełnione dolne pola tabeli symbolizują pory dnia, posiłki i okres leczenia. Wolne pola (górne) przeznaczone są do opisu dawkowania, z uwzględnieniem pory dnia przyjmowania leku oraz odniesieniem do posiłków (przed, w czasie lub po posiłku) i długości leczenia.

DAWKOWANIE

 RANO	 POŁUDNIE	 WIECZÓR	 POSIŁEK	 DNI

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne SA

ul. Annopol 6B, 03-236 Warszawa

tel: (22) 51 91 500; fax: (22) 51 91 501

Miejsce wytwarzania

EGIS Pharmaceuticals PLC

1106 Budapest, X, Kereszturi ut 30-38, Hungary

Wytwarzanie postaci leku i zwalnianie serii

Egis Pharmaceuticals PLC

1106 Budapest, X, Kereszturi ut 30-38 – Hungary

Wytwarzanie opakowań zewnętrznych i bezpośrednich

Egis Pharmaceuticals PLC

1165 Budapest, XVI, Bokenyfoldi ut 116-120 - Hungary

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 7971

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

28.10.1998 r. / 23.01.2004 r.

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

2009 -05- 2 2