

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. Denominazione della specialità

Ticlodone 250 mg compresse rivestite

2. Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni compressa contiene:

Ticlopidina cloridrato 250 mg

3. Forma farmaceutica

Compresse rivestite.

4. Informazioni cliniche

4.1 Indicazioni terapeutiche

La ticlopidina è indicata nella prevenzione secondaria di eventi ischemici occlusivi cerebro e cardiovascolari in pazienti a rischio trombotico (arteriopatia obliterante periferica, pregresso infarto del miocardio, pregressi attacchi ischemici transitori ricorrenti, ictus cerebrale ischemico, angina instabile).

In pazienti con pregresso infarto miocardico e con pregressi attacchi ischemici transitori l'uso della ticlopidina dovrebbe essere riservato a quei pazienti che non tollerano l'acido acetilsalicilico (ASA) o nei quali l'ASA è risultato inefficace.

La ticlopidina è inoltre indicata: nella prevenzione della riocclusione dei by-pass aorto-coronarici, nella circolazione extracorporea, nella emodialisi e nella trombosi della vena centrale della retina.

Condizioni di impiego

I medici sono invitati ad usare il prodotto solo nei casi relativi alla patologia sopra indicata eseguendo i controlli indicati nelle "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso" e rispettando attentamente le controindicazioni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia consigliata per la terapia a lungo termine è di 1-2 compresse al giorno, da assumersi durante i pasti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Il farmaco è controindicato nei soggetti che presentino od abbiano presentato leucopenia, piastrinopenia od agranulocitosi.

Diatesi emorragiche (pregresse o in atto) ed emopatie che comportano un allungamento del tempo di sanguinamento.

Lesioni organiche suscettibili di sanguinamento (ulcere dell'apparato gastrointestinale, varici esofagee, ecc.)

Accidenti vascolari cerebrali emorragici in fase acuta.

Epatopatie gravi.

In qualche caso è stata segnalata, durante il trattamento con ticlopidina la comparsa di leucopenia od agranulocitosi, talvolta anche ad esito irreversibile; pertanto il farmaco deve essere impiegato solo nei casi in cui esso è insostituibile.

Va categoricamente escluso l'impiego della ticlopidina nella prevenzione primaria nei soggetti clinicamente sani.

Deve essere evitata l'associazione con altri farmaci potenzialmente mielotossici.

Gravidanza e allattamento (vedere sez. 4.6)

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Si possono osservare eventi avversi, qualche volta gravi, di natura ematologica ed emorragica.

Talvolta sono state osservate conseguenze fatali (vedere sez. 4.8).

Tali eventi gravi possono essere associati con:

- controllo inadeguato, diagnosi tardiva e misure terapeutiche non appropriate per gli eventi avversi
- somministrazione concomitante di anticoagulanti o di sostanze antiaggreganti piastriniche come l'aspirina e farmaci antinfiammatori non steroidei.

Comunque nel caso di impianto di STENT la ticlopidina deve venire associata all'aspirina (100-325 mg al giorno) per circa un mese dopo l'impianto.

E' indispensabile attenersi scrupolosamente alle indicazioni, precauzioni e controindicazioni della ticlopidina.

Controllo ematologico

E' necessario eseguire un esame emocromocitometrico completo, comprendente conta differenziale leucocitaria e conta piastrinica, all'inizio del trattamento e quindi ogni 2 settimane per i primi 3 mesi di terapia ed entro 15 giorni dalla eventuale interruzione di ticlopidina, se tale interruzione si verifica entro i primi 3 mesi di terapia.

In caso di insorgenza di neutropenia (neutrofili $<1.500/\text{mm}^3$) o trombocitopenia (piastrine $<100.000/\text{mm}^3$) è necessario interrompere il trattamento e monitorare i parametri emocromocitometrici, compresi conta differenziale leucocitaria e conta piastrinica, fino al ritorno nella norma.

Controllo clinico

Controllare accuratamente tutti i pazienti per verificare l'insorgenza di eventuali segni clinici e sintomi collegati alle reazioni avverse al farmaco specialmente durante i primi 3 mesi di terapia.

Occorre che il paziente sia istruito su segni e sintomi possibilmente correlati alla neutropenia (febbre, mal di gola, ulcerazioni del cavo orale) alla trombocitopenia e/o a disturbi dell'emostasi (emorragia prolungata o inattesa, ecchimosi, porpora, feci scure) e all'epatite (incluso ittero, urine scure, feci di colore chiaro).

Occorre consigliare al paziente di sospendere il medicamento e di consultare immediatamente il medico in caso di comparsa di uno dei precedenti segni o sintomi. La decisione di riprendere il trattamento va presa solo tenendo conto dei reperti clinici e di laboratorio.

La diagnosi clinica di porpora trombotica trombocitopenica (TTP) è caratterizzata dalla presenza di trombocitopenia, anemia emolitica, sintomi neurologici, disturbi renali e febbre.

L'insorgenza può essere improvvisa. La maggior parte dei casi è stata riportata nelle prime 8 settimane dall'inizio della terapia.

In caso di sospetto di porpora trombotica trombocitopenica, poiché c'è un elevato rischio di esito fatale, consultare lo specialista.

Per migliorare la prognosi si suggerisce il trattamento con plasmaferesi.

* Emostasi:

Impiegare con cautela la ticlopidina nel paziente che ha un aumentato rischio emorragico.

Non somministrare il farmaco in associazione con eparine, anticoagulanti orali e farmaci antiaggreganti piastrinici (vedere sez. 4.5);

comunque nei casi eccezionali di trattamenti concomitanti, è necessario effettuare uno stretto controllo clinico e di laboratorio (vedere sez. 4.5).

Prima di un intervento chirurgico di elezione si deve, quando possibile, sospendere il trattamento almeno 10 giorni prima (tranne nei casi in cui non sia espressamente richiesta una attività antitrombotica) in considerazione del rischio emorragico indotto dal farmaco: dopo la sospensione della terapia è consigliabile valutare l'eventuale persistenza dell'effetto sull'emostasi (tempo di sanguinamento) prima di procedere all'intervento.

In caso di intervento chirurgico d'emergenza si possono impiegare 3 metodiche come tali o in associazione per limitare il rischio emorragico e il prolungamento del tempo di emorragia: somministrazione di 0.5 – 1 mg/kg di metilprednisolone e.v. eventualmente ripetuta; desmopressina alla posologia di 0.2 – 0.4 µg/kg; trasfusioni piastriniche.

In caso di estrazione dentaria, informare il medico del trattamento in corso.

* Poiché la ticlopidina viene ampiamente metabolizzata nel fegato:

- il farmaco va impiegato con cautela nei pazienti con disturbi della funzione epatica,
- e in caso di insorgenza di epatite o ittero si deve interrompere il trattamento e condurre i test di funzionalità epatica.

TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA DEI BAMBINI

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazioni con farmaci che aumentano il rischio emorragico.

FANS

Aumento del rischio emorragico (aumento dell'attività antiaggregante piastrinica associato all'effetto dei FANS sulla mucosa gastroduodenale). Se tali farmaci sono necessari, procedere ad un attento monitoraggio clinico.

Farmaci antiaggreganti piastrinici

Aumento del rischio emorragico (aumento dell'attività antiaggregante piastrinica). Se tali farmaci sono necessari, procedere ad un attento monitoraggio clinico.

Derivati salicilici (per estrapolazione dall'acido acetilsalicilico)

Aumento del rischio emorragico (aumento dell'attività antiaggregante piastrinica associato all'effetto dei salicilati sulla mucosa gastroduodenale). Se tali farmaci sono necessari, procedere ad un attento monitoraggio clinico.

In caso di impianto di STENT vedere anche la sez. 4.4

Anticoagulanti orali

Aumento del rischio emorragico (associazione dell'attività anticoagulante e dell'attività antiaggregante piastrinica). Se tali farmaci sono necessari, procedere ad un attento monitoraggio clinico e biologico (INR)

Eparine

Aumento del rischio emorragico (associazione dell'attività anticoagulante e dell'attività antiaggregante piastrinica). Se tali farmaci sono necessari, procedere ad un attento monitoraggio clinico e biologico (APTT).

Associazioni con farmaci potenzialmente mielotossici

Deve essere evitata l'associazione con altri farmaci potenzialmente mielotossici.

Associazioni che richiedono speciali precauzioni

Teofillina

Aumento dei livelli di teofillina nel plasma con rischio di sovradosaggio (diminuzione della clearance totale plasmatica della teofillina). Effettuare un monitoraggio clinico e se necessario dosare i livelli plasmatici di teofillina. Aggiustare il dosaggio della teofillina durante e dopo il trattamento con ticlopidina.

Digossina

La contemporanea somministrazione di ticlopidina e digossina induce una leggera riduzione (circa il 15%) dei livelli plasmatici di digossina: tale riduzione non

dovrebbe influire sull'efficacia terapeutica della digossina.

Fenobarbital

Nei volontari sani, gli effetti inibitori della ticlopidina sull'aggregazione piastrinica non vengono influenzati dalla somministrazione cronica di fenobarbital.

Fenitoina

Dagli studi in vitro è emerso che la ticlopidina non modifica il legame proteico plasmatico della fenitoina. Comunque, non esistono studi in vivo sulla interazione della ticlopidina e dei suoi metaboliti sul legame proteico. Esistono invece rare segnalazioni di aumento dei livelli della fenitoina e della sua tossicità, quando la ticlopidina è prescritta in associazione. Particolare attenzione deve essere rivolta alla contemporanea somministrazione di questo farmaco con ticlopidina e può essere utile rimonitorare le concentrazioni ematiche di fenitoina.

Altre terapie concomitanti

In vari studi clinici la ticlopidina è stata somministrata in associazione con betabloccanti, calcio antagonisti e diuretici: non sono state riportate interazioni avverse clinicamente significative.

Gli studi in vitro dimostrano che la ticlopidina si lega in modo reversibile alle proteine plasmatiche (98%) ma che non interagisce con il legame proteico del propanololo, farmaco base, anche esso altamente legato alle proteine.

In casi molto rari è stata riportata la riduzione dei livelli ematici di ciclosporina, per cui in caso di contemporanea somministrazione occorre controllare la concentrazione ematica di ciclosporina.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Non è stata stabilita la sicurezza della ticlopidina nelle donne in gravidanza o nel periodo dell'allattamento. Studi condotti nel ratto hanno dimostrato che la ticlopidina viene escreta nel latte. E' sconsigliato l'uso della ticlopidina in gravidanza o durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Manifestazioni ematologiche

Turbe della crasi ematica: leucopenia, piastrinopenia, agranulocitosi, aplasia midollare (particolarmente gravi nei soggetti anziani).

Casi di grave neutropenia o agranulocitosi (<300 neutrofil/ mm^3) si sono osservati per lo più nei primi tre mesi di trattamento con ticlopidina, e non si accompagnavano tipicamente a segni di infezione o altri sintomi clinici (necessità di controllo della crasi ematica). In questi casi il midollo osseo mostrava tipicamente una diminuzione dei precursori mieloidi.

Sono stati riportati, raramente, casi di aplasia midollare o pancitopenia.

In seguito al trattamento con ticlopidina sono stati altresì riferiti rari casi di isolata trombocitopenia ($<80.000/ \text{mm}^3$).

Sono stati inoltre segnalati rari casi di porpora trombotica trombocitopenica (vedere sez. 4.4 /Controllo clinico).

Manifestazioni emorragiche

In seguito al trattamento si possono osservare frequenti complicanze emorragiche, soprattutto lividi o ecchimosi ed epistassi. Sono state segnalate emorragie peri e postoperatorie (vedere sez. 4.4).

Manifestazioni gastrointestinali

Il trattamento con ticlopidina può essere causa di disturbi gastrointestinali (nausea, gastralgia e diarrea).

La diarrea è stato il sintomo più frequente seguito dalla nausea.

La diarrea è generalmente lieve e transitoria e si osserva principalmente nei primi tre mesi di trattamento.

Questi disturbi si risolvono di solito entro 1-2 settimane senza interrompere il trattamento. Sono stati riferiti molto raramente casi di grave diarrea con colite (compresa la colite linfocitica). Se l'effetto è grave e persistente la terapia va interrotta.

Manifestazioni cutanee

Sono stati riportati frequenti rash cutanei, per lo più maculopapulosi e orticarioidi, spesso accompagnati da prurito. In generale i rash cutanei si osservano nei primi tre mesi di trattamento, con un tempo medio di insorgenza di 11 giorni. Se il trattamento viene interrotto i sintomi scompaiono entro pochi giorni. Questi rash cutanei possono essere generalizzati. Sono molto rare le segnalazioni di eritema multiforme, di Sindrome di Stevens-Johnson e di Sindrome di Lyell.

Manifestazioni epatiche

Sono stati riportati raramente casi di epatite (citolitica e colestatica) durante i primi mesi di trattamento, alla sospensione del quale il decorso è stato generalmente favorevole. Tuttavia sono stati riportati rarissimi casi ad esito fatale.

Disturbi generali

Sono stati riportati molto raramente casi di reazioni immunologiche con diversa manifestazione, per esempio reazioni allergiche, anafilassi, edema di Quincke, antralgia, vasculite, sindrome lupoide, nefropatia da ipersensibilità, pneumopatia allergica.

Eruzioni cutanee su base allergica, reversibili con l'interruzione del trattamento.

Sono stati riportati rarissimi casi di febbre isolata.

Vertigini.

Anomalie dei reperti di laboratorio

Ematologici

Il trattamento con ticlopidina è stato associato con neutropenia e raramente con pancitopenia nonché trombocitopenia isolata o associata eccezionalmente ad anemia emolitica.

Epatici

Il trattamento con ticlopidina è stato associato con un aumento degli enzimi epatici. Aumento delle transaminasi e, raramente, ittero colestatico (è pertanto consigliabile eseguire durante il trattamento periodici controlli della funzionalità epatica).

Un frequente aumento (isolato o meno) della fosfatasi alcalina e delle transaminasi (aumento di più di due volte oltre i limiti superiori di normalità) è stato osservato in entrambi i gruppi (ticlopidina e placebo). Il trattamento con ticlopidina si è accompagnato anche ad un minor aumento della bilirubina.

Colesterolo

La terapia cronica con ticlopidina è stata associata con un aumento della colesterolemia e trigliceridemia. I livelli sierici di HDL-C, LDL-C, VLDL-C e trigliceridi possono aumentare dall'8 al 10% dopo 1-4 mesi di trattamento. Continuando la terapia non si osserva nessun altro aumento. I rapporti delle subfrazioni lipoproteiche (specialmente il rapporto HDL/LDL) rimangono immutati. I dati degli studi clinici hanno dimostrato che l'effetto non dipende dall'età, sesso, consumo di alcool o diabete, e non ha nessuna influenza sul rischio cardiovascolare.

4.9 Sovradosaggio

Sulla base degli studi condotti sugli animali il sovradosaggio può determinare grave intolleranza gastrointestinale. In caso di tale evenienza, si consiglia l'induzione del vomito, la lavanda gastrica ed altre misure generali di supporto.

5. **Proprietà farmacologiche**

5.1 Proprietà Farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antitrombotico, antiaggregante piastrinico

Codice ATC: B01AC05

La ticlopidina è un inibitore dell'aggregazione piastrinica, inibisce l'aggregazione piastrinica in modo dose dipendente, nonché il rilascio di fattori piastrinici e induce un allungamento del tempo di emorragia. Il farmaco non è dotato di nessuna significativa attività in vitro ma solo in vivo, e non c'è alcuna evidenza dell'esistenza di un metabolita attivo circolante

La ticlopidina interferisce con l'aggregazione piastrinica inibendo il legame, ADP-dipendente, del fibrinogeno sulla membrana piastrinica; inoltre, diversamente

dall'aspirina, non determina l'inibizione della cicloossigenasi. L'AMP ciclico piastrinico non sembra avere un ruolo nel meccanismo d'azione.

Il tempo di emorragia calcolato con una pressione del bracciale di 40 mm Hg, misurato con il metodo di Ivy, risulta allungato di più di due volte rispetto al valore basale. L'allungamento del tempo di emorragia, misurato senza bracciale, risulta meno accentuato.

Alla sospensione del trattamento, nella maggior parte dei pazienti, il tempo di emorragia e gli altri test di funzionalità piastrinica ritornano nella norma entro una settimana.

L'inibizione dell'aggregazione piastrinica si evidenzia nell'arco di due giorni dalla somministrazione di ticlopidina 250 mg due volte al giorno. Il massimo effetto antiplastrinico si ottiene dopo 5-8 giorni alla dose di 250 mg 2 volte al giorno.

Alla dose terapeutica, la ticlopidina inibisce nella misura del 50-70% l'aggregazione piastrinica indotta dall'ADP (2,5 $\mu\text{mol/l}$).

Dosi più basse sono associate ad una minore inibizione dell'aggregazione piastrinica.

L'effetto della ticlopidina sul rischio di eventi vascolari è stato studiato in alcuni studi clinici controllati, condotti in cieco.

In un trial di confronto fra ticlopidina e aspirina (TASS: Ticlopidine Aspirin Stroke Study) 3069 pazienti che avevano avuto un attacco ischemico transitorio o uno stroke minore sono stati arruolati e seguiti da un minimo di 2 ad un massimo di 5 anni. Per tutta la durata dello studio la ticlopidina ha ridotto in modo significativo, del 27% ($p=0,011$), il rischio di stroke fatale o non fatale in confronto all'aspirina. Nel corso del primo anno, quando il rischio di stroke è massimo, la riduzione di tale evento (fatale e non fatale) in confronto all'aspirina è stata del 48%. La riduzione osservata era simile sia negli uomini che nelle donne.

In un trial di confronto fra ticlopidina e placebo (CATS: The Canadian American Ticlopidine Study) sono stati trattati fino a tre anni 1073 pazienti che avevano sofferto di un precedente stroke aterotrombotico. Ticlopidina, in confronto al placebo, ha ridotto in modo significativo, del 34% ($p=0,017$), il rischio globale di stroke. Nel corso del primo anno, la riduzione del rischio di stroke fatale e non fatale rispetto al placebo è stata del 33%.

In un trial di confronto fra ticlopidina e placebo (studio STIMS: The Swedish Ticlopidine Multicentre Study) sono stati inclusi 687 pazienti con claudicatio

intermittens. La durata media di osservazione dei pazienti, dal momento di entrata alla valutazione finale, era di 5,6 anni.

Ticlopidina ha ridotto in modo significativo, del 29% ($p=0,015$), la mortalità totale. L'incidenza di eventi cardio e cerebrovascolari (fatali e non fatali) si è ridotta del 41% ($p=0,007$).

5.2 Proprietà Farmacocinetiche

Dopo somministrazione per os di una singola dose standard di ticlopidina si ha un rapido assorbimento e il picco plasmatico si osserva circa 2 ore dopo la somministrazione della dose.

L'assorbimento è di fatto completo. La somministrazione di ticlopidina dopo i pasti ne migliora la biodisponibilità.

I livelli plasmatici allo Steady-state si ottengono dopo 7-10 giorni con dosi di 250 mg due volte al giorno. L'emivita media di eliminazione terminale della ticlopidina allo steady state è di circa 30-50 ore. Comunque l'inibizione dell'aggregazione piastrinica non correla con i livelli plasmatici del farmaco. La ticlopidina viene largamente metabolizzata nel fegato. Dopo una dose orale di prodotto radiomarcato, il 50-60% si ritrova nelle urine e il resto nelle feci.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La valutazione della tossicità della ticlopidina è stata eseguita sul ratto e sul topo. Le vie di somministrazione impiegate sono state quella orale e quella endovenosa per il ratto e quella orale e intraperitoneale per il topo. La DL_{50} nel ratto è rispettivamente 1400 ± 220 mg/kg per via orale e $60,6 \pm 8,6$ mg/kg per via venosa. La DL_{50} nel topo è risultata rispettivamente 630 ± 87 mg/kg per via orale e 123 ± 37 mg/kg per via intraperitoneale.

6. **Informazioni farmaceutiche**

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, polividone, acido citrico anidro, amido di mais, magnesio stearato, acido stearico.

Rivestimento: Ipromellosa, titanio diossido, polietilenglicole 8000.

- 6.2 Incompatibilità
Non sono note incompatibilità.
- 6.3 Periodo di validità
3 anni.
- 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione
Nessuna.
- 6.5 Natura e contenuto del contenitore Blister di alluminio/PVDC.
30 compresse rivestite da 250 mg
- 6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione
Nessuna particolare
- 7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**
Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.
Viale Shakespeare, 47 - 00144 Roma
- 8. Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio**
AIC n. 024716021
- 9. Data di prima autorizzazione/ Rinnovo dell'autorizzazione**
Rinnovo: 1 Giugno 2000
- 10. Data di revisione del testo**
Febbraio 2013

01-2013/TICLODONE/ST 116
Grouping IA+IB
(variate cond. conservazione)
G.U. n. 23 del 23/02/2013 (parte II^)