

FOGLIO ILLUSTRATIVO

TICLOPIDINA AUROBINDO 250 mg compresse rivestite Ticlopidina

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Antitrombotico, Antiaggregante piastrinico

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 riuclusione dei by-pass aorto-coronari, nella circolazione extra-corporea, nella emodialisi e nella trombosi della vena centrale della retina.

Condizioni d'impiego: i Medici sono invitati ad usare il prodotto solo nei casi relativi alla patologia sopra indicata eseguendo i controlli indicati nelle "Avvertenze speciali" e "Precauzioni per l'uso" e rispettando attentamente le controindicazioni.

CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Gravidanza e allattamento. 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.

PRECAUZIONI PER L'USO

Si possono osservare eventi avversi di natura ematologica ed emorragica, talvolta gravi e con esito fatale (vedi effetti indesiderati).

Tali eventi possono essere associati con:

- Controllo inadeguato, diagnosi tardiva e misure non appropriate per gli eventi avversi.
- Somministrazione concomitante di anticoagulanti o di antiaggreganti piastrinici, come l'aspirina ed i 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.

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

Controllo ematologico

È necessario prima di iniziare la terapia ed ogni 15 giorni durante i primi tre mesi di trattamento, effettuare un controllo quindicinale della crasi ematica, con particolare riguardo alla conta dei globuli bianchi e delle piastrine 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 o monitorare i parametri emocromocitometrici, compresi conta differenziale leucocitaria e conta delle piastrine, fino al ritorno nella norma.

Controllo clinico

Controllare accuratamente 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, faringite, ulcerazioni del cavo orale), alla trombocitopenia e/o a disturbi dell'emostasi (emorragia prolungata o inattesa, ecchimosi, porpora, feci scure), all'epatite (incluso ittero, urine scure, feci di colore chiaro) porpora trombotica trombocitopenica (TPP).

Occorre consigliare al paziente di sospendere il medicinale 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.

Casi di neutropenia, anche grave e agranulocitosi 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.

Casi di epatite (citolitica e/o colestatica) sono stati segnalati durante i primi mesi di trattamento, alla sospensione del quale il decorso è stato generalmente favorevole (Vedere paragrafo "avvertenze speciali")

Il paziente deve essere informato sui sintomi dell'epatite (per es. ittero, urine scure, feci di colore chiaro) e incoraggiato a riferire questi sintomi al medico.

La diagnosi 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 settimane dall'inizio della terapia. In caso di sospetta porpora trombotica trombocitopenica, poiché c'è un elevato rischio di esito fatale, deve essere consultato uno specialista. Per migliorare la prognosi si suggerisce il trattamento con plasmaferesi. Poiché la somministrazione di piastrine può portare ad un rischio maggiore di trombosi, se possibile deve essere evitata.

Emostasi

Impiegare con cautela la ticlopidina nel paziente che ha un aumentato rischio emorragico. Poiché la ticlopidina induce un allungamento del tempo di sanguinamento, la sua associazione con antinfiammatori non steroidei (acido acetilsalicilico, ecc.), con anticoagulanti (eparina, anti-vitamina K, ecc.), con altri antiaggreganti piastrinici deve essere evitata (vedi sezione interazioni); comunque, nei casi eccezionali di trattamenti concomitanti, è necessario effettuare uno stretto controllo clinico e di laboratorio (vedi sezione interazioni).

In caso di piccoli interventi chirurgici (per es. estrazione dentaria), un sanguinamento prolungato deve essere previsto e quindi occorre informare il medico del trattamento in corso. 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 di emergenza, si possono impiegare 3 metodiche come tali o in associazione per limitare il rischio emorragico ed il prolungamento del tempo di sanguinamento: 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.

Qualora durante il trattamento insorgano faringite, ulcerazioni della mucosa buccale, angina, febbre, sanguinamenti od ematomi, deve essere immediatamente sospesa l'assunzione del farmaco ed informato il Medico curante; l'eventuale ripresa della terapia è subordinata all'esito di un controllo urgente della crasi ematica e alla valutazione clinica.

INTERAZIONI

Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

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 paragrafo "precauzioni per l'uso".

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

Antiacidi

La somministrazione di ticlopidina dopo antiacidi porta ad una diminuzione del 18% circa dei livelli plasmatici di ticlopidina.

Cimetidina

La somministrazione cronica di cimetidina riduce del 50% la clearance di una singola dose di ticlopidina.

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 somministrazione contemporanea di ticlopidina e digossina induce una lieve riduzione (circa del 15%) dei livelli plasmatici di digossina: tale riduzione non dovrebbe influire sull'efficacia terapeutica della digossina.

Fenobarbital

Nei volontari sani, gli effetti della ticlopidina sulla 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. Tuttavia, non esistono studi in vivo sulla interazione della ticlopidina e dei suoi metaboliti sul legame proteico. Esistono, invece, rare segnalazioni di aumenti 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 la ticlopidina e può essere utile monitorare le concentrazioni ematiche di fenitoina.

Altre terapie concomitanti

In vari studi clinici la ticlopidina è stata somministrata in associazione a 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 propranololo, farmaco base, anch'esso altamente legato alle proteine plasmatiche.

La somministrazione concomitante di ticlopidina e antiacidi porta ad un livello di ticlopidina plasmatica inferiore del 20-30%.

La terapia cronica con cimetidina aumenta significativamente i livelli plasmatici di ticlopidina. In casi molto rari è stata riportata la riduzione dei livelli ematici di ciclosporina, per cui, in caso di somministrazione contemporanea, occorre controllare le concentrazioni ematiche di ciclosporina.

Interazione con il cibo

La biodisponibilità orale di ticlopidina aumenta del 20% quando assunta dopo un pasto. È raccomandabile somministrare Ticlopidina AUROBINDO con il cibo per aumentare la tollerabilità del medicinale a livello gastrico.

AVVERTENZE SPECIALI

Poiché la ticlopidina viene ampiamente metabolizzata nel fegato:

- il medicinale 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.

Gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza della ticlopidina nelle donne in gravidanza non è stata stabilita. La ticlopidina non deve essere usata durante la gravidanza se non assolutamente necessario.

Allattamento

Studi condotti nel ratto hanno dimostrato che la ticlopidina viene escreta nel latte.

La sicurezza della ticlopidina nelle donne che allattano non è stabilita.

La ticlopidina non deve essere usata durante l'allattamento se non assolutamente necessario.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Gli effetti indesiderati della ticlopidina, come capogiri, possono compromettere la capacità di guidare o di usare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Ticlopidina AUROBINDO:

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

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

SOVRADOSAGGIO

Sulla base delle proprietà farmacodinamiche il sovradosaggio può determinare un rischio di emorragia.

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.

Se è necessaria una rapida correzione del tempo di sanguinamento prolungato, una trasfusione di piastrine può invertire gli effetti della ticlopidina.

La ticlopidina non viene rimossa per dialisi.

EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Ticlopidina AUROBINDO può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone lo manifestino.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Sono stati riportate, in corso di trattamento con ticlopidina, frequenti segnalazioni di leucopenia, piastrinopenia, agranulocitosi, aplasia midollare (particolarmente gravi nei soggetti anziani).

Casi di grave neutropenia o agranulocitosi (neutrofili $< 300/\text{mm}^3$) si sono osservati per lo più nei primi 3 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 e casi di porpora trombotica trombocitopenica (vedi sezione . “Controllo clinico”).

In seguito al trattamento con ticlopidina sono stati altresì riferiti casi isolati di trombocitopenia (piastrine < 80.000/mm³), associata eccezionalmente ad anemia emolitica.

Disturbi del sistema immunitario

Sono stati riportati molto raramente casi di reazioni immunologiche con diversa manifestazione, quali reazioni allergiche, anafilassi, edema di Quincke, artralgia e miosite, vasculite, sindrome lupoide, nefropatia da ipersensibilità, pneumopatia allergica, nefropatia da ipersensibilità a volte con conseguente insufficienza renale.

Patologie del sistema nervoso

Meno comuni: vertigini, cefalea disturbi sensoriali (neuropatia periferica), comuni: mal di testa, capogiri e rara: tinnito.

Patologie vascolari

In seguito al trattamento con ticlopidina sono state osservate frequenti complicanze emorragiche, quali aumentato sanguinamento, sanguinamento spontaneo post-traumatico e sanguinamento perioperatorio (vedi sezione Avvertenze speciali), comprendente, ma non limitato a sanguinamento gastrointestinale. Altre complicanze emorragiche frequenti includono ecchimosi, epistassi, ematuria ed emorragia congiuntivale.

Raramente è stato riportato anche sanguinamento intracerebrale, soprattutto in pazienti con ictus.

Patologie gastrointestinali

A seguito del trattamento con ticlopidina sono stati riportati frequenti disturbi gastrointestinali, quali nausea, vomito, gastralgie, diarrea, dispepsia, flatulenza, anoressia e ulcera gastroduodenale.

La diarrea è stato il sintomo più frequente seguito dalla nausea. La diarrea è, generalmente, transitoria e si osserva principalmente nei primi 3 mesi di trattamento. Questi disturbi, di solito, si risolvono entro 1-2 settimane senza interrompere il trattamento. Se l'effetto è grave e persistente, la terapia deve essere interrotta.

Sono stati riferiti molto raramente casi di grave diarrea con colite, compresa la colite linfocitica.

Patologie epatobiliari

Sono stati riportati frequentemente aumenti della fosfatasi alcalina, delle transaminasi e della bilirubina, soprattutto nei primi 4 mesi di trattamento con ticlopidina (è, pertanto, consigliabile eseguire durante il trattamento controlli periodici della funzionalità epatica).

Sono stati riportati raramente casi di epatite (citolitica o colestatica) durante i primi 3 mesi di trattamento, alla sospensione del quale il decorso è stato generalmente favorevole. Tuttavia, sono stati riportati rarissimi casi ad esito fatale.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Sono stati riportati frequenti rash cutanei, per lo più maculopapulosi od orticarioidi, spesso accompagnati da prurito. In generale, i rash cutanei si osservano nei primi 3 mesi di trattamento, con un tempo medio di insorgenza di 11 giorni. Se il trattamento viene interrotto, i sintomi scompaiono entro pochi giorni. I rash cutanei possono essere generalizzati.

Sono molto rare le segnalazioni di eritema multiforme, di sindrome di Stevens-Johnson e di sindrome di Lyell.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Sono stati riportati rarissimi casi di febbre isolata.

Esami diagnostici

A seguito del trattamento cronico con ticlopidina sono stati riportati aumenti della colesterolemia e della trigliceridemia. I livelli 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 alcun ulteriore 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 e di diabete e non ha alcuna influenza sul rischio cardiovascolare.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

SCADENZA E CONSERVAZIONE

Tenere Ticlopidina AUROBINDO fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Ticlopidina AUROBINDO dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione

La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici.

Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

COMPOSIZIONE

Ogni compressa rivestita contiene:

Principio attivo: ticlopidina cloridrato 250 mg

Eccipienti: Amido di mais, cellulosa microcristallina, magnesio stearato, silice precipitata, polivinilpirrolidone K30, lattosio anidro, idrossipropilmetilcellulosa, titanio diossido, glicole polietilenico 6000.

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresses rivestite. Confezione da 30 compresse rivestite

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AUROBINDO PHARMA (ITALIA) S.r.l.
VICOLO SAN GIOVANNI SUL MURO, 9
20121 Milano

PRODUTTORE E CONTROLLORE FINALE

Special Product's Line S.p.A. – Via Campobello,15 – 00040 Pomezia (Roma)
Fine Foods & Pharmaceuticals N.T.M. S.p.A. - Via Follereau 25 - 24027 Nembro, (Bergamo)

**Ultima revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco:
Marzo 2012**