# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TICLOPIDINA ARISTO, 250 mg compresse rivestite

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita contiene:

*Principio attivo*
Ticlopidina cloridrato mg 250
Eccipiente con effetti noti: Lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 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 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.

### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

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

Popolazione pediatrica
L'uso nei bambini e negli adolescenti non è raccomandato a causa della mancanza di esperienza negli studi clinici.

### 4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Il farmaco è controindicato nei soggetti che presentino od abbiano presentato leucopenia, piastrinopenia od agranulocitosi.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 08/09/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

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 paragrafo 4.6)

## 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Si possono osservare eventi avversi, qualche volta gravi, di natura ematologica ed emorragica. Agranulocitosi, pancitopenia e rari casi di leucemia sono stati segnalati nell'esperienza post-marketing.
Talvolta sono state osservate conseguenze fatali in seguito ad eventi avversi di natura ematologica ed emorragica (vedere paragrafo 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 antiinfiammatori 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

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.
Quando il numero di neutrofili scende sotto i 1500/mm$^3$ il valore deve essere confermato. Se la presenza di neutropenia (neutrofili <1.500/mm$^3$) o trombocitopenia (piastrine <100.000/mm$^3$) è confermata, è necessario interrompere il trattamento.
A causa della lunga emivita plasmatica della ticlopidina cloridrato, si raccomanda che i pazienti che sospendono la ticlopidina per qualsiasi motivo entro i primi 90 giorni si sottopongano ad un ulteriore esame emocromocitometrico completo, comprendente la conta differenziale leucocitaria, dopo due settimane dall'interruzione della terapia. Occorre monitorare i parametri emocromocitometrici, compresi conta differenziale leucocitaria e conta piastrinica, fino al ritorno nella norma.



Documento reso disponibile da AIFA il 08/09/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Controllo clinico

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) o alla porpora trombotica trombocitopenica (TPP).

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.

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 (vedere paragrafo 4.8).

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 4.8).

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 clinica di porpora trombotica trombocitopenica (TTP), rara e potenzialmente fatale, è caratterizzata dalla presenza di trombocitopenia, anemia emolitica, sintomi neurologici simili a quelli di un attacco ischemico transitorio (TIA) o di un ictus, 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. 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.
Non somministrare il farmaco in associazione con eparine, anticoagulanti orali e farmaci antiaggreganti piastrinici (vedere paragrafo 4.4 e 4.5); comunque nei casi eccezionali di trattamenti concomitanti, è necessario effettuare uno stretto controllo clinico e di laboratorio (vedere paragrafo 4.5).



Documento reso disponibile da AIFA il 08/09/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

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 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.

- Poiché la ticlopidina viene ampiamente metabolizzata nel fegato:

  - il farmaco va impiegato con cautela nei pazienti con disturbi della funzione epatica,
  - in caso di disfunzione epatica sospetta, i test di funzionalità epatica devono essere effettuati, soprattutto nei primi mesi di trattamento,
  - e in caso di insorgenza di epatite o ittero si deve interrompere il trattamento e condurre i test di funzionalità epatica.

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 immodificati. I dati degli studi clinici hanno dimostrato che l'effetto non dipende dall'età, sesso, consumo di alcol o diabete, e non ha nessuna influenza sul rischio cardiovascolare (vedere paragrafo 4.8).

In studi clinici controllati nessun evento inatteso è stato riscontrato in pazienti con lieve insufficienza renale, e non vi è alcuna esperienza di aggiustamento del dosaggio nei pazienti con gradi maggiori di insufficienza renale. Tuttavia, per pazienti con insufficienza renale, può essere necessario ridurre il dosaggio di ticlopidina o interromperlo del tutto in caso di insorgenza di problemi emorragici o ematopoietici.
Sono stati segnalati casi di diarrea generalmente lieve e transitoria e si osserva principalmente nei primi tre mesi di trattamento.
Questi disturbi di solito si risolvono entro 1-2 settimane senza interrompere il trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Sono stati osservati in generale rash cutanei 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 (vedere paragrafo 4.8).



Documento reso disponibile da AIFA il 08/09/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

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.

Ticlopidina Aristo contiene lattosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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 paragrafo 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).

Inibitori Selettivi della ricaptazione della Serotonina (SSRIs)

Dal momento che gli SSRIs influenzano l'attivazione piastrinica e aumentano il rischio di
sanguinamento, la somministrazione concomitante di SSRIs con ticlopidina deve essere
effettuata con cautela.

Pentossifillina



Documento reso disponibile da AIFA il 08/09/2017

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

A causa del maggiore rischio di sanguinamento, la somministrazione concomitante di
pentossifillina con ticlopidina deve essere effettuata con cautela.

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.
L'emivita biologica dell'antipirina che viene metabolizzata attraverso il sistema del citocromo P 450 è aumentata del 25% nel caso di somministrazione concomitante di ticlopidina. Questo è atteso anche per le sostanze con simile metabolismo epatico. Soprattutto per le sostanze con uno stretto indice terapeutico, è necessario un aggiustamento della



Documento reso disponibile da AIFA il 08/09/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

dose all'inizio e dopo la sospensione della somministrazione concomitante.
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 contemporanea somministrazione occorre controllare la concentrazione ematica di ciclosporina.

## 4.6. Fertilità, 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.

## 4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

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

## 4.8. Effetti indesiderati

Gli eventi avversi sono classificati secondo la frequenza:
molto comune (≥1/10), comune (≥ 1/100, <1/10), non comune (≥ 1/1000, <1/100), rara (≥ 1/10000, <1/1000), molto rara (<1/10000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).



Documento reso disponibile da AIFA il 08/09/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

| Classificazione per Sistemi e Organi | Comune | Non comune | Rara | Molto rara | Non nota |
|---|---|---|---|---|---|
| Patologie del sistema emolinfopoietico[1] | neutropenia, anche grave, agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4) | casi di isolata trombocitopenia, in casi eccezionali accompagnata da anemia emolitica. Sepsi e shock settico possono essere complicazioni fatali dell'agranulocitosi | Pancitopenia, aplasia midollare, porpora trombotica trombocitopenica, leucemia e trombocitosi (vedere paragrafo 4.4). | | |
| Disturbi del sistema immunitario | | | | reazioni immunologiche con diversa manifestazione, per esempio reazioni allergiche, eosinofilia, anafilassi, edema di Quincke, artralgia, vasculite, sindrome lupoide, pneumopatia allergica, nefropatia da ipersensibilità a volte con conseguente insufficienza renale. | |
| Patologie del sistema nervoso | mal di testa, capogiri | disturbi sensoriali (neuropatia periferica) | tinnito | | |



Documento reso disponibile da AIFA il 08/09/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

| Classificazione per Sistemi e Organi | Comune | Non comune | Rara | Molto rara | Non nota |
|---|---|---|---|---|---|
| Patologie vascolari | | complicanze emorragiche, soprattutto lividi o ecchimosi ed epistassi, ematuria o emorragia congiuntivale, emorragie peri e postoperatori e che possono essere gravi e a volte con conseguenze fatali (vedere paragrafo 4.4). | emorragie intracerebrali | | |
| Patologie gastrointestinali | diarrea e nausea (vedere paragrafo 4.4). | ulcera gastroduodenale | | grave diarrea con colite (compresa la colite linfocitica). Se l'effetto è grave e persistente la terapia va interrotta. | |

Agenzia Italiana del Farmaco



Documento reso disponibile da AIFA il 08/09/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

| Classificazione per Sistemi e Organi | Comune | Non comune | Rara | Molto rara | Non nota |
|---|---|---|---|---|---|
| Patologie epatobiliari | aumento degli enzimi epatici, aumento (isolato o meno) della fosfatasi alcalina e delle transaminasi (aumento di più di due volte oltre i limiti superiori di normalità) (vedere paragrafo 4.4) | aumento della bilirubina | epatite (citolitica e/o colestatica) e ittero col estatico (vedere paragrafo 4.4). | casi di epatite ad esito fatale e di epatite fulminante. | |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | rash cutanei, per lo più maculopapulosi o orticarioidi, spesso accompagnati da prurito. Questi rash cutanei possono essere generalizzati. | dermatite esfoliativa | | eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnsons e sindrome di Lyell. | |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | | | | febbre | |
| Esami diagnostici | **aumento della colesterolemia e trigliceridemia.** (vedere paragrafo 4.4). | | | | |



Documento reso disponibile da AIFA il 08/09/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

1): un esame emocromocitometrico completo è stato attentamente monitorato in 2 ampi studi clinici condotti su 2.048 pazienti con TIA/ictus trattati con ticlopidina (studi clinici multicentrici controllati CATS e TASS) vedere paragrafo 4.4)

**Segnalazione delle reazioni avverse sospette**
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

## 4.9. 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 (vedere paragrafo 4.4).
La ticlopidina non viene rimossa per dialisi.

## 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



Documento reso disponibile da AIFA il 08/09/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

massimo effetto antipiastrinico si ottiene dopo 5-8 giorni alla dose di 250 mg due volte al giorno.
Alla dose terapeutica, la ticlopidina inibisce nella misura del 50-70% l'aggregazione piastrinica indotta dall'ADP (2,5 μmol/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.

## 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 DL50 nel ratto è stata rispettivamente 1400 ± 220 mg/kg per via orale e 60,6 ± 8,6 mg/kg per via venosa. La DL50 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, amido di mais, silice precipitata, magnesio stearato, idrossipropilmetilcellulosa, titanio biossido, polietilenglicole 6000, lattosio, polivinilpirrolidone K30.

## 6.2. *Incompatibilità*

Non sono note incompatibilità

## 6.3. *Periodo di validità*

3 anni

## 6.4. *Precauzioni particolari per la conservazione*

Conservare a temperatura inferiore ai 25°C.

## 6.5. *Natura e contenuto del contenitore*



Documento reso disponibile da AIFA il 08/09/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Le compresse sono contenute in blister in PVC/Alluminio termosaldati. I Blisters sono opacizzati con titanio biossido.

**6.6.** ***Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione***
Nessuna

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8 - 10
13435 Berlino
Germania

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ticlopidina Aristo: 30 compresse rivestite da 250 mg AIC n°028965010

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10/07/1995 – 15 Aprile 2014

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco



Documento reso disponibile da AIFA il 08/09/2017
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*