Foglio illustrativo

TICLOPIDINA TECNIGEN
250 mg compresse rivestite
Medicinale equivalente

CATEGORIA FARMACO-TERAPEUTICA
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 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 "Precauzioni per l'uso" e rispettando attentamente le controindicazioni.

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.
E' sconsigliato l'uso del prodotto in gravidanza e durante l'allattamento.

PRECAUZIONI PER L'USO
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.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

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.
Vedere anche sez. "Avvertenze speciali".

INTERAZIONI
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 "Avvertenze Speciali ".
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.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

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 P450 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 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.

AVVERTENZE SPECIALI
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 "Effetti indesiderati").
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.

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

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 "Effetti indesiderati").
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 "Effetti indesiderati").

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

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 (PTT), 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.

Il medicinale contiene lattosio: se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

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

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 i 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.

<u>Gravidanza ed allattamento</u>
Gravidanza
La sicurezza della ticlopidina nelle donne in gravidanza non è stata stabilita. La ticlopidina non deve essere utilizzata durante la gravidanza se non assolutamente necessario.
Allattamento
Studi condotti nel ratto hanno dimostrato che la ticlopidina viene escreta nel latte.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

La sicurezza della ticlopidina nelle donne che allattano non è stabilitò.
La ticlopidina non deve essere usata durante l'allattamento se non assolutamente necessario.

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

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.

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

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 paragrafi "Avvertenze speciali" e "Precauzioni per l'uso").
La ticlopidina non viene rimossa per dialisi.

EFFETTI INDESIDERATI
Manifestazioni ematologiche
Turbe della crasi ematica: leucopenia, piastrinopenia, agranulocitosi, aplasia midollare (particolarmente gravi nei soggetti anziani).
I casi di grave neutropenia o agranulocitosi (<300 neutrofili/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. Sepsi e shock settico possono essere complicazioni fatali dell'agranulocitosi.
Sono stati riportati, raramente, casi di aplasia midollare o pancitopenia.
In seguito al trattamento con ticlopidina sono stati altresì riferiti casi non comuni di isolata trombocitopenia (<80.000/mm^3).
Sono stati inoltre segnalati rari casi di porpora trombotica trombocitopenica (vedere sez. "Avvertenze speciali/Controllo clinico").
Manifestazioni emorragiche
In seguito al trattamento si possono osservare non comunemente complicanze emorragiche, soprattutto lividi o ecchimosi ed epistassi, ematuria o emorragia congiuntivale. Sono state segnalate emorragie peri e postoperatorie, che possono essere gravi e a volte con conseguenze fatali (vedere sez. "Precauzioni per l'uso").
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.
Non comunemente si riporta ulcera gastroduodenale.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

Questi disturbi di solito si risolvono 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 o 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 stati riportati casi non comuni di dermatite esfoliativa. Sono molto rare le segnalazioni di eritema multiforme, di Sindrome di Stevens-Johnsons 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 di epatite ad esito fatale e di epatite fulminante.

Disturbi generali

Sono stati riportati molto raramente casi di 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.

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

Sono stati riportati rarissimi casi di febbre isolata.

Comuni: Mal di testa, capogiri, vertigini. Non comune: disturbi sensoriali (neuropatia periferica). Raramente: tinnito.

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 comunemente 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 comunemente. Il trattamento con ticlopidina si è accompagnato non comunemente 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 immodificati. 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.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.

E' importante comunicare al medico o al farmacista la comparsa di qualsiasi effetto indesiderato anche non descritto nel foglio illustrativo.

SCADENZA E CONSERVAZIONE

Scadenza: Vedere la data di scadenza indicata sulla confezione.

La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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).

Attenzione: Non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Tenere il medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

COMPOSIZIONE
Una compressa rivestita contiene:
Principio attivo:
Ticlopidina cloridrato 250 mg
Eccipienti:
Cellulosa microcristallina, povidone, amido di mais, magnesio stearato, ipromellosa, titanio diossido, macrogol 6000, silice precipitata, lattosio anidro.

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO
Compresse rivestite. Confezione da 30 compresse.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
TECNIGEN S.R.L.
Via Galileo Galilei 40, 20092
Cinisello Balsamo - Milano (MI)

PRODUTTORE
Special Product's Line S.p.A. – Via Campobello, 15 – 00040 Pomezia (RM)

REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO DA PARTE DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).