

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TICLODIN 250 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de ticlopidină 250 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Comprimate lenticulare, de culoare albă sau aproape albă, cu aspect uniform, structură compactă și omogenă, cu margini întacte, având gravat pe una din fețe "Tc 250".

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Profilaxia complicațiilor trombotice arteriale - accident vascular cerebral, infarct miocardic acut, moartea subită cardiacă - la pacienții cu ateroscleroză și accidente ischemice în antecedente. Deoarece folosirea ticlopidinei a fost asociată cu un risc de afecțiuni hematologice care pun viața în pericol, cum sunt: purpură trombotică trombocitopenică, neutropenie sau agranulocitoză, utilizarea trebuie rezervată pacienților cu hipersensibilitate la acidul acetilsalicilic, sau care nu au răspuns la tratament cu acesta.

Profilaxia accidentelor ischemice majore, îndeosebi coronariene, la pacienții cu arteriopatie obliterantă cronică a membrelor inferioare, în stadiu de claudicație intermitentă.

Profilaxia trombozelor repetate la nivelul abordului arterio-venos la pacienții hemodializați cronic.

Profilaxia trombozei subacute a endoprotezei coronariene (stent).

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți

Doza uzuală este de 1 comprimat (250 mg) de 2 ori pe zi, la sfârșitul mesei.

În endoproteza coronariană tratamentul se începe cu o zi înainte sau în ziua intervenției și se continuă 4-6 săptămâni; se asociază cu acid acetilsalicilic 100-300 mg pe zi.

Vârstnici: pot fi administrate dozele indicate la adulți.

Copii: nu este indicată administrarea la această grupă de vârstă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1

Diateze hemoragice; leziuni organice cu potențial hemoragic, cum sunt: ulcer gastric și duodenal activ, accident vascular cerebral hemoragic acut.

Leucopenie, trombocitopenie sau agranulocitoză în antecedente.

Boli ale sângelui implicând un timp prelungit de sângerare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ticlopidina poate provoca tulburări hematologice (îndeosebi ale seriei leucocitare) sau hemoragii, care apar în majoritate în primele 3 luni de tratament. Anumite cazuri (neutropenie severă, agranulocitoză) pot fi grave, uneori cu evoluție letală.

Evoluția gravă a tulburărilor hematologice și a accidentelor hemoragice este determinată de:

- nerespectarea măsurilor de supraveghere clinice și biologice, precum și diagnosticarea și instituirea întârziată a măsurilor terapeutice;
- asocierea cu anticoagulante sau cu antiagregante plachetare, cum sunt acidul acetilsalicilic și antiinflamatoarele nesteroidiene (cu excepția endoprotezei coronariene, pentru care se recomandă asocierea cu acidul acetilsalicilic, timp de o lună după intervenția chirurgicală).

La începutul tratamentului cu ticlopidină, apoi la intervale de 2 săptămâni în timpul primelor 3 luni, este necesar controlul hemogramei. Dacă tratamentul se întrerupe în timpul primelor 3 luni, în următoarele 2 săptămâni trebuie efectuată număratoarea polimorfonuclearelor neutrofile și a trombocitelor.

În caz de neutropenie (< 1500 neutrofile/mm³) sau de trombocitopenie (< 100000 trombocite/mm³), este necesară întreruperea administrării și supravegherea elementelor figurate sanguine, până la revenirea la valorile normale.

Pacienții tratați cu ticlopidină trebuie atenționați că apariția febrei, anginei sau ulcerățiilor bucale impune informarea imediată a medicului. Se efectuează hemograma, pe baza căreia se va decide întreruperea sau continuarea tratamentului.

Tratamentul cu ticlopidină se întrerupe cu cel puțin o săptămână înaintea intervențiilor chirurgicale. În caz de urgențe chirurgicale, pentru a minimaliza riscul hemoragic, se pot utiliza următoarele medicamente, singure sau în asociere: metilprednisolon 0,5 - 1 mg/kg intravenos, repetat la nevoie, desmopresină 0,2 - 0,4 μg/kg în perfuzie intravenoasă sau/ și trombocite proaspete, sub formă de concentrat.

Ticlopidina trebuie administrată cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică. În cazul apariției hepatitei sau icterului este necesară întreruperea tratamentului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asocierea ticlopidinei cu următoarele medicamente nu este recomandabilă:

- alte antiagregante plachetare (de ex. acid acetilsalicilic, antiinflamatorii nesteroidiene), datorită creșterii riscului hemoragic, prin efect sinergic; în cazul în care asocierea nu poate fi evitată este necesară supraveghere clinică și biologică atentă (inclusiv timpul de sângerare); pentru endoproteza coronariană, ticlopidina se poate asocia cu acidul acetilsalicilic (*vezi pct. 4.2 și 4.4*);
- anticoagulante orale și heparină, datorită creșterii riscului hemoragic; în cazul în care asocierea este absolut necesară, se impune supraveghere clinică și biologică atentă (inclusiv timp de sângerare și teste de coagulare).

Asocierea cu următoarele medicamente obligă la prudență:

- teofilină și aminofilină, deoarece prin scăderea clearance-ului plasmatic al teofilinei, ticlopidina crește concentrația plasmatică a acesteia, cu risc de supradozaj; este necesară supraveghere clinică și, eventual, dozarea teofilinei în sânge, precum și ajustarea dozei de teofilină în timpul și după întreruperea tratamentului cu antiagregantul plachetar;
- pentoxifilină, datorită creșterii riscului hemoragic; în cazul asocierii sunt necesare supraveghere clinică și controlarea frecventă a timpului de sângerare;
- digoxină (coadministrarea ticlopidinei cu digoxină conduce la o ușoară scădere, de aproximativ 15% a nivelelor plasmatic de digoxină).
- ciclosporină (coadministrarea ticlopidinei cu ciclosporină poate să conducă la o scădere a nivelului plasmatic de ciclosporină; în aceste cazuri, nivelele plasmatic de ciclosporină se impun a fi monitorizate).
- fenitoină, deoarece ticlopidina crește concentrația plasmatică a acesteia, cu risc de supradozaj; în cazul asocierii sunt necesare: supraveghere clinică și controlul concentrației plasmatic de antiepilepticului;
- trombolitice, deoarece crește riscul hemoragic;
- cimetidină, deoarece inhibă metabolizarea ticlopidinei; poate fi necesară ajustarea dozelor.

Antiacidele gastrice micșorează biodisponibilitatea ticlopidinei; intervalul între administrarea de ticlopidină și de antiacide trebuie să fie de 2-3 ore.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Studiile preclinice efectuate la animale nu au pus în evidență efecte teratogene. Nu există date clinice suficiente pentru a evalua siguranța administrării ticlopidinei în timpul sarcinii. Este preferabil ca antiagregantul să nu fie utilizat la femeile gravide.

Deoarece ticlopidina se excretă în laptele matern, se recomandă evitarea administrării în timpul alăptării.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ticlopidina nu modifică capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Pentru clasificarea reacțiilor adverse s-a utilizat următoarea convenție:

Foarte frecvente: > 1/10;

Frecvente: > 1/100, < 1/10;

Mai puțin frecvente >1/1000, < 1/100

Rare >1/10.000, < 1/1000;

Foarte rare (incluzând cazuri izolate) 1/10.000.

Frecvența reacțiilor adverse a fost estimată în baza raportărilor spontane din datele rezultate în urma consumului.

Frecvente:

Tract gastro-intestinal: diaree

Reacții de hipersensibilitate: erupții cutanate (maculopapulare sau urticarie, adesea pruriginoase).

Diareea și greața apar precoce și dispar în 1-2 săptămâni. Dacă aceste reacții adverse sunt intense și persistente, este necesară întreruperea tratamentului, în general erupțiile cutanate apar în cursul primelor 3 luni de administrare, în medie la sfârșitul primelor 11 zile de tratament. Ele pot fi generalizate. După întreruperea administrării, simptomatologia dispare în câteva zile.

Mai puțin frecvente:

Tract gastro-intestinal: dureri abdominale și tulburări dispeptice.

Hematologice: neutropenie, care survine în primele 2-3 luni de tratament; poate fi severă, dar este reversibilă la oprirea medicației.

Rareori:

Tulburări hepatice: în timpul primelor luni de tratament cu ticlopidină, au fost semnalate rareori: disfuncție hepatică, icter colestatic, hepatită. În general, după întreruperea tratamentului, evoluția a fost favorabilă; ulcere și sângerări.

Hematologice: trombocitopenia, în timpul primelor 4 luni de tratament se produc creșteri izolate sau asociate ale fosfatazei alcaline, transaminazelor și bilirubinei.

Colesterolul (HDL, LDL, VLDL) și trigliceridele plasmatice pot crește cu 8-10% în primele 4 luni de tratament, fără ca valorile să progreseze ulterior. Raportul lipoproteinelor (îndeosebi raportul HDL/ LDL) nu se modifică. Datele clinice demonstrează că aceste efecte nu sunt în funcție de vârstă, sex, consum de alcool sau de existența diabetului zaharat: ele nu influențează riscul cardiovascular.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

O singură doză orală de 500 mg/kg și de 1600 mg/kg ticlopidină, a avut efect letal la șoarece, respectiv șobolan. Simptomele de toxicitate acută au inclus: hemoragii gastrointestinale, convulsii, hipotermie, dispnee, pierderea echilibrului, tulburări ale mersului.

La om, în caz de supradozaj se pot produce prelungirea timpului de sângerare cu apariția de hemoragii și creșterea valorilor serice ale transaminazelor hepatice. Se recomandă spălături gastrice, supravegherea funcțiilor vitale, a timpului de sângerare. Se face tratament simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antitrombotice, antiagregante plachetare.

Cod ATC: B01A C05.

Ticlopidina, un compus de sinteză cu structură tienopiridinică, are acțiune marcată de inhibare a funcțiilor plachetare - împiedică adeziunea și agregarea, nu permite retracția cheagului, prelungeste timpul de sângerare. Inhibarea agregării plachetare se datorează împiedicării legăturii dependente de ADP a fibrinogenului de membrana plachetelor. Efectul este semnificativ numai *in vivo*.

Efectul antiagregant plachetar apare în primele 2 zile și este maxim după 5-8 zile de la începerea tratamentului.

La majoritatea pacienților, timpul de sângerare și alte teste ale funcțiilor plachetare revin la valorile normale după o săptămână de la întreruperea tratamentului.

Datele clinice au arătat că tratamentul de durată cu ticlopidină provoacă o reducere semnificativă a morbidității și a mortalității prin infarct miocardic și prin ictus.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea pe cale orală a ticlopidinei, absorbția se realizează rapid și practic complet. Absorbția este optimă când medicamentul se administrează la sfârșitul meselor.

Concentrațiile în platură se realizează după 7-10 zile de tratament.

Timpul mediu de înjumătățire prin epurare este cuprins între 30 și 50 ore.

Inhibarea agregării plachetare nu este în corelație cu concentrațiile plasmatice ale medicamentului.

Ticlopidina este metabolizată în proporție mare la nivel hepatic.

După administrarea pe cale orală a ticlopidinei marcată radioactiv, 50-60% din radioactivitate se regăsește în urină, 23-30% în materiile fecale.

La vârstnici farmacocinetica ticlopidinei este modificată, dar eficacitatea terapeutică nu este practic influențată la doza de 500 mg pe zi.

5.3 Date preclinice de siguranță

Pe baza valorii DL50, se poate afirma că ticlopidina are o toxicitate relativ scăzută la speciile testate.

Toxicitatea subcută a fost evaluată în urma testelor pe șobolani și câini. În urma administrării la șobolani, ticlopidina a indus o salivatie reversibilă și hepatomegalie la unele animale. La câini, tratamentul a cauzat vomisme, fără alte modificări cauzate de tratament. Administrarea cronică la șobolani și babuini timp de 18 luni a demonstrat că organul țintă al toxicității la aceste animale a fost ficatul.

Ticlopidina nu a avut efecte teratogene, sau de afectare a fertilității la animalele de laborator. Clorhidratul de ticlopidină nu a manifestat efecte mutagene în urma testului Ames. Ticlopidina nu a manifestat potențial carcinogenic în urma testului de inducție lisogenică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Amidon de porumb

Celuloză microcristalină
Povidonă K 30
Acid citric anhidru
Dioxid de siliciu coloidal
Stearat de magneziu
Amidon glicolat de sodiu

Film

Hipromeloză 5 cP
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 6000
Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din folie de PVC/Al a câte 10 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. AC HELCOR Pharma S.R.L.
Str. Victor Babeș nr.50, Baia Mare
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9038/2016/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2002
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2016

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.