

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ticlopidina Normon 250 mg comprimidos recubiertos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 250 mg de ticlopidina hidrocloreto (equivalente a 219, 68 mg de ticlopidina).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto.

Comprimidos de color blanco o casi blanco, de forma redondeada, biconvexos, serigrafiados en una cara y anónimos en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ticlopidina está indicado en los siguientes casos:

- Profilaxis secundaria en accidente cerebrovascular recurrente como accidente isquémico transitorio, déficit neurológico isquémico reversible, ictus menor o infarto cerebral completo, cuando haya intolerancia y/o el ácido acetilsalicílico no sea adecuado.
- Prevención de los accidentes tromboembólicos, en especial coronarios, en pacientes portadores de una arteriopatía crónica ocluyente de los miembros inferiores en estadio de claudicación intermitente.
- Prevención y corrección de los trastornos plaquetarios inducidos por circuitos extracorpóreos: cirugía con circulación extracorpórea, hemodiálisis crónica.
- Prevención de la progresión del número de microaneurismas en diabéticos insulino-dependientes con retinopatía inicial.
- Prevención de oclusiones tras procedimientos quirúrgicos coronarios:
 - en cirugía de derivación aortocoronaria.
 - en angioplastia coronaria transluminal percutánea con colocación de prótesis endovascular (STENT).

Dados los posibles efectos secundarios, especialmente hematológicos, y el carácter crónico del tratamiento se valorará cuidadosamente el balance beneficio/riesgo para cada paciente (ver sección 4.4.).

4.2 Posología y forma de administración

4.2.1 Posología

Vía oral. Los comprimidos deben administrarse durante las comidas con un vaso de agua.

Adultos

Dosis habitual: 2 comprimidos diarios. Se recomienda tomar 1 comprimido durante la comida y 1 durante la cena.

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para ticlopidina en la población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada

Los principales estudios clínicos se han llevado a cabo en una población de pacientes con una media de edad de 64 años. La farmacocinética de ticlopidina se modifica en el sujeto anciano; sin embargo, la actividad farmacológica y terapéutica a dosis de 500 mg/día es independiente de la edad.

Utilización en STENT

Ticlopidina debe utilizarse a dosis de 500 mg/día durante un período, en general, de 1 mes y en asociación con ácido acetilsalicílico a dosis bajas (100-250 mg/día).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a ticlopidina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Diátesis hemorrágica.
- Lesiones orgánicas susceptibles de sangrar (úlceras gastroduodenales en período activo o accidente vascular cerebral hemorrágico en fase aguda).
- Hemopatías que producen un alargamiento del tiempo de sangría.
- Antecedentes de leucopenia, trombocitopenia y agranulocitosis.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Se han descrito reacciones adversas hematológicas y hemorrágicas cuya evolución puede ser grave y en ocasiones mortal (ver sección 4.8).

En los casos en que la evolución es grave suelen observarse las siguientes circunstancias:

- Monitorización adecuada, retraso en el diagnóstico y en la aplicación de las medidas terapéuticas apropiadas al efecto indeseable observado.
- Asociación con anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios como ácido acetilsalicílico y AINES. Sin embargo, en caso de implantación tipo STENT, ticlopidina debe asociarse con ácido acetilsalicílico a dosis bajas (100-250 mg/día).

ES PRECISO RESPETAR ESTRICTAMENTE LAS INDICACIONES, PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES DE ESTE MEDICAMENTO.

Precauciones

Controles hematológicos: Es necesario realizar fórmula y recuento sanguíneos (incluyendo plaquetas) al inicio del tratamiento y después cada dos semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento con ticlopidina y a los 15 días de la retirada de ticlopidina, si ésta tiene lugar en el curso de los tres primeros meses.

En caso de observar neutropenia (< 1.500 neutrófilos/mm³) o una trombopenia (< 100.000 plaquetas/mm³) se debe suspender el tratamiento y controlar la evolución de los parámetros alterados hasta su normalización.

Control clínico: Los pacientes deben ser seguidos atentamente con el fin de detectar la eventual aparición de efectos indeseables en particular durante los tres primeros meses de tratamiento.

Los pacientes deben estar informados de los signos y síntomas que pueden revelar:

- Signos de neutropenia (fiebre, amigdalitis o ulceración bucal), signos de trombopenia y/o alteraciones de la hemostasia (sangrados inhabituales o prolongados, equimosis, púrpura o melenas) o signos de ictericia (orinas colúricas, heces acólicas).

Todo paciente debe conocer que la aparición de uno o varios de estos síntomas comporta la retirada del tratamiento y una consulta médica inmediata.

Un perfil clínico y biológico decidirá eventualmente la reinstauración del tratamiento.

En caso de sospecha de púrpura trombótica trombocitopénica se recomienda consultar con un especialista.

Hemostasia: Ticlopidina se utilizará con prudencia en pacientes susceptibles de sangrar. Aunque se recomienda no asociarlo a heparinas, anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios (ver sección 4.3. y sección 4.5.), en los casos excepcionales en que se realice dicha asociación se mantendrá una estrecha vigilancia clínica y biológica que incluirá el tiempo de sangría.

En caso de intervención quirúrgica no urgente se suspenderá el tratamiento con ticlopidina al menos 10 días antes de la intervención, en la medida de lo posible. Si se trata de una intervención quirúrgica urgente se puede limitar el riesgo hemorrágico y el alargamiento del tiempo de sangría mediante la administración de los siguientes productos que pueden usarse solos o asociados:

- Metilprednisolona 0,5 a 1 mg/kg por vía endovenosa (repetible).
- Desmopresina 0,2 a 0,4 microgramos/kg.
- Concentrados de plaquetas frescas.

Ticlopidina se metaboliza intensamente en el hígado por lo que se recomienda prudencia en pacientes con insuficiencia hepática y suspender el tratamiento en caso de que aparezcan hepatitis o ictericia.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

AINES (vía general): Aumento del riesgo hemorrágico (sinergia de la actividad antiagregante plaquetaria conjugada con el efecto agresivo de los AINES sobre la mucosa gastroduodenal). Si la asociación no puede ser evitada, realizar control clínico y biológico (incluyendo el tiempo de sangría).

Antiagregantes plaquetarios: Aumento del riesgo hemorrágico (sinergia de la actividad antiagregante plaquetaria). Si la asociación no puede ser evitada, realizar control clínico y biológico estricto (incluyendo el tiempo de sangría). En caso de implantación tipo STENT, ticlopidina debe asociarse con ácido acetilsalicílico a dosis bajas (100-250 mg/día).

Anticoagulantes orales: Aumento del riesgo hemorrágico (asociación del efecto anticoagulante y del efecto antiagregante plaquetario). Si la asociación no puede ser evitada, realizar control clínico y biológico estricto (incluyendo el tiempo de sangría).

Heparinas: Aumento del riesgo hemorrágico (asociación del efecto anticoagulante y del efecto antiagregante plaquetario). Si la asociación no puede ser evitada, realizar control clínico y biológico estricto (incluyendo el tiempo de sangría).

Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina ISRS: Como los ISRS afectan a la activación plaquetaria e incrementan el riesgo de hemorragia, la administración concomitante de ISRSs con ticlopidina se debe realizar con precaución.

Pentoxifilina: Debido al incremento del riesgo de hemorragia, la administración concomitante de pentoxifilina con ticlopidina se debe realizar con precaución.

Salicilatos: Aumento del riesgo hemorrágico (asociación del efecto anticoagulante y del efecto antiagregante plaquetario). Si la asociación no puede ser evitada, realizar control clínico y biológico estricto (incluyendo el tiempo de sangría).

Teofilina: Elevación de la teofilinemia con riesgo de sobredosificación (disminución del aclaramiento plasmático de teofilina). Realizar control clínico y eventual de la teofilinemia. Si es necesario se adaptará la posología de teofilina durante el tratamiento con ticlopidina y tras su suspensión.

Digoxina: La administración concomitante de ticlopidina y digoxina provoca una ligera disminución (aproximadamente un 15%) de las tasas plasmáticas de digoxina. No se suelen producir modificaciones de la eficacia terapéutica de digoxina.

Fenobarbital: En el voluntario sano, los efectos antiagregantes plaquetarios de ticlopidina no se modifican por la administración crónica de fenobarbital.

Fenitoína: Estudios “in vitro” han demostrado que ticlopidina no desplaza a la fenitoína de sus lugares de fijación proteica. Sin embargo, esta interacción no ha sido estudiada “in vivo” con ticlopidina y sus metabolitos. En caso de asociación de fenitoína y ticlopidina se impone una vigilancia clínica con eventual control de las concentraciones plasmáticas de fenitoína.

En el curso de los estudios clínicos la ticlopidina se ha utilizado conjuntamente con **betabloqueantes, calcio-antagonistas y diuréticos**, sin interacciones indeseables clínicamente significativas.

Estudios “in vitro” han mostrado que ticlopidina se une a las proteínas plasmáticas de forma reversible (98%) pero no interacciona con la unión de las proteínas plasmáticas al **propranolol**, medicamento básico unido también fuertemente a las proteínas.

En raras ocasiones se ha descrito la disminución de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina. Por ello, en caso de administración conjunta de ticlopidina y **ciclosporina** se aconseja monitorizar las concentraciones plasmáticas de dicho fármaco.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

4.6.1 Embarazo

La inocuidad de la administración de ticlopidina en el embarazo no ha sido establecida. Ticlopidina no debe administrarse durante el embarazo a no ser que sea absolutamente necesario.

4.6.2 Lactancia

La inocuidad de la administración de ticlopidina en el período de lactancia no ha sido establecida.

Estudios en rata han mostrado que ticlopidina se excreta por la leche materna. Por tanto, ticlopidina no debe utilizarse durante el período de lactancia a menos que sea absolutamente necesario.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existe evidencia de efectos sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Las categorías que se utilizan para describir la frecuencia de aparición de las reacciones adversas es la siguiente:

Muy frecuentes	$\geq 1/10$
Frecuentes	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuentes	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Raras	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Muy raras	$< 1/10.000$
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)	

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

En dos grandes estudios en los que 2.048 pacientes con accidente isquémico transitorio/ictus fueron tratados con ticlopidina, se realizó un control riguroso de la fórmula sanguínea (del hemograma), y se observaron las siguientes reacciones adversas:

Frecuentes: Neutropenia, incluyendo neutropenia grave. La mayor parte de las neutropenias graves o las agranulocitosis aparecen durante los 3 primeros meses de tratamiento con ticlopidina (por lo que es necesario la realización de controles hematológicos). En estos casos, en general, la médula ósea presentó una disminución de los precursores mieloides.

Poco frecuentes: Trombocitopenias aisladas o excepcionalmente acompañada de anemia hemolítica.

Raras: casos de aplasia medular o pancitopenia. Se han notificado casos raros de púrpura trombótica trombocitopénica (ver sección 4.4.).

Trastornos vasculares

En el curso del tratamiento con ticlopidina pueden presentarse manifestaciones hemorrágicas. Se han notificado hemorragias pre y postoperatorias. (ver sección 4.4.).

Trastornos gastrointestinales

El tratamiento con ticlopidina puede conllevar diversas alteraciones gastrointestinales, especialmente diarreas y náuseas. La mayoría de los casos de diarrea son moderados y transitorios y se presentan en el curso de los 3 primeros meses de tratamiento. En general, estas manifestaciones desaparecen entre 1 y 2 semanas sin necesidad de suspender el tratamiento.

Se han observado casos excepcionales de diarrea severa con colitis. Si el efecto es severo y persistente es conveniente su interrupción.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

El tratamiento con ticlopidina se ha asociado a la aparición de erupciones cutáneas (urticariiformes o maculopapulares, frecuentemente con prurito). En general, las erupciones aparecen durante los 3 primeros meses de tratamiento y en promedio al cabo de 11 días. Si se interrumpe el tratamiento, los síntomas desaparecen en algunos días. Estas erupciones pueden ser generalizadas.

Trastornos hepato biliares

El tratamiento con ticlopidina se acompaña, en casos excepcionales, de elevaciones, aisladas o asociadas, de las fosfatasa alcalinas, transaminasas y bilirrubina en el curso de los primeros meses de tratamiento.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han descrito raros casos de reacciones inmunológicas con diferentes manifestaciones como por ejemplo: edema de Quincke, vasculitis, síndrome lúpico, nefropatía por hipersensibilidad.

Exploraciones complementarias

Se ha descrito una elevación de las tasas de colesterol y triglicéridos séricos en tratamientos crónicos con ticlopidina. Las tasas de HDL-C, LDL-C, VLDL-C y de triglicéridos, pueden aumentar entre un 8 y un 10% después de 1 a 4 semanas de tratamiento, sin progresión posterior y manteniendo el tratamiento. Las relaciones entre las subfracciones lipoproteicas (especialmente la relación HDL/LDL) no se modifican.

Los ensayos clínicos han mostrado que el efecto no depende de la edad, sexo, consumo de alcohol o diabetes y carece de consecuencias en relación al riesgo cardiovascular.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (Website: www.notificaram.es).

4.9 Sobredosis

A partir de estudios en el animal se ha comprobado que la sobredosificación puede provocar una intolerancia gastrointestinal severa. En caso de intoxicación se recomienda provocar el vómito, proceder a un lavado gástrico y aplicar medidas generales de mantenimiento.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiagregante plaquetario, código ATC: B01AC05.

Ticlopidina es un antiagregante plaquetario que produce, proporcionalmente a la dosis administrada, una inhibición de la agregación plaquetaria y de la liberación de algunos factores plaquetarios, así como una prolongación del tiempo de sangría. Esta actividad se manifiesta *in vivo*, no observándose *in vitro*, sin embargo, no se ha evidenciado ningún metabolito activo circulante.

Ticlopidina se opone a la agregación plaquetaria inhibiendo la unión ADP-dependiente del fibrinógeno a la membrana plaquetaria; no se trata de una inhibición de la ciclooxigenasa como en el caso del ácido acetilsalicílico. No parece evidente que el AMP-cíclico juegue un papel en su mecanismo de acción. El tiempo de sangría medido mediante el método de Ivy, con un manguito a una presión de 40 mm de Hg se prolonga en más de dos veces en relación a los valores iniciales. La prolongación del tiempo de sangría sin manguito es menos pronunciada.

Una vez suspendido el tratamiento, el tiempo de sangría y los demás tests de agregación plaquetaria se normalizan al cabo de una semana en la mayoría de los pacientes.

Con la administración de 250 mg dos veces al día, el efecto antiagregante plaquetario se observa a los 2 días de iniciar el tratamiento, alcanzándose el efecto antiagregante máximo a los 5-8 días.

A dosis terapéuticas, ticlopidina inhibe en un 50-70% la agregación plaquetaria inducida por ADP (2,5 mmol/l). Dosis inferiores se acompañan de la disminución correspondiente del efecto antiagregante.

En un ensayo clínico (estudio CATS) realizado en EE.UU. y Canadá comparando ticlopidina y placebo, se incluyeron más de 1.000 pacientes que habían sufrido un ictus establecido (ictus aterotrombótico o lacunar), siendo controlados 2 años como promedio. Ticlopidina redujo el riesgo de la recurrencia del ictus y de la incidencia del infarto de miocardio o muerte vascular en un 30%. El beneficio se observó en ambos sexos.

En otro ensayo clínico (estudio TASS) realizado en los mismos países, comparando ticlopidina con ácido acetilsalicílico, se incluyeron más de 3.000 pacientes que habían sufrido un accidente isquémico cerebral transitorio o ictus menor. A los tres años, los resultados muestran que ticlopidina en relación al ácido acetilsalicílico reduce significativamente el riesgo de ictus o mortalidad global en un 12%. Este beneficio adicional de ticlopidina fue especialmente elevado al primer año, dónde la reducción del riesgo fue del 41%.

Asimismo, ticlopidina redujo el riesgo de ictus mortal y no mortal en un 21% a los 3 años. Durante el primer año, en el que el riesgo de ictus es mayor, la reducción del riesgo de ictus (mortal y no mortal) comparado con ácido acetilsalicílico fue del 46%. Estos resultados se observaron en ambos sexos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral de una dosis única estándar de ticlopidina, la absorción tiene lugar rápidamente y el pico plasmático se alcanza alrededor de 2 horas después de la toma. La absorción es prácticamente completa. La biodisponibilidad de ticlopidina es óptima si se realiza la toma tras una comida.

Las concentraciones plasmáticas en equilibrio se obtienen al cabo de 7-10 días de tratamiento a razón de 250 mg dos veces al día. La vida media de eliminación cuando se alcanza el estado de equilibrio es de alrededor de 30-50 horas. Sin embargo, la inhibición de la agregación plaquetaria no está en correlación con las concentraciones plasmáticas del medicamento.

Ticlopidina experimenta una importante metabolización a nivel hepático. Tras la administración oral de producto radioactivo, se encuentra un 50-60% de la radioactividad en orina y un 23-30% en heces..

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha comprobado que una sola dosis oral de 1.600 y 500 mg/kg puede provocar una intolerancia gastrointestinal severa en ratas y ratones, respectivamente. Los síntomas de toxicidad aguda fueron hemorragia gastrointestinal, convulsiones, hipotermia, pérdida del equilibrio y modo de andar anormal

En un estudio realizado en ratas para comprobar el posible efecto carcinogénico, se vio que la ticlopidina a dosis diarias de hasta 100 mg/kg no poseía capacidad tumoral. Para una persona de 70 kg la dosis representa 14 veces la dosis clínica recomendada. En un estudio realizado en ratones a los que se administró una dosis diaria de hasta 275 mg/kg de ticlopidina se vio que tampoco aparecieron fenómenos tumorales. Esta dosis representaba 40 veces la dosis clínica recomendada.

Se vio también que ticlopidina no era mutagénica in vitro ni in vivo. Se comprobó que no tenía ningún efecto sobre la fertilidad tanto en ratas hembras como en machos a dosis orales de hasta 400 mg/kg/día.

Se han realizado estudios teratogénicos en ratones (dosis de hasta 200 mg/kg/día), ratas (dosis de hasta 400 mg/kg/día) y conejos (dosis de hasta 200 mg/kg/día). Estas dosis produjeron toxicidad maternal así como toxicidad fetal, pero no se vio evidencia del poder teratogénico de la ticlopidina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo:

Celulosa microcristalina
Ácido cítrico
Almidón de maíz
Povidona
Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Talco
Dióxido de titanio (E-171)
Propilenglicol
Macrogol 6000
Hipromelosa

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ticlopidina Normon se presenta en envases conteniendo 20, 50, y 500 comprimidos redondos y de color blanco, en embalaje alveolar (blister) de PVC-aluminio.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos- Madrid (ESPAÑA).

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

62.323

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 13 /Enero/1999

Fecha de la última renovación: 31/Octubre/2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 1998.