

1.- NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ticlopidina cinfa 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2.- COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 250 mg de ticlopidina (como ticlopidina clorhidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3.- FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película (comprimidos).

Comprimidos de color blanco, cilíndricos, recubiertos, biconvexos, lisos por una cara y con el código T250C en la otra.

4.- DATOS CLÍNICOS

4.1.- Indicaciones terapéuticas

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, especialmente 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

Posología:

- *Adultos:*

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

- Población pediátrica:

Ticlopidina no está indicada en la población pediátrica.

- Personas 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 la ticlopidina se modifica en el sujeto de edad avanzada; sin embargo, la actividad farmacológica y terapéutica a dosis de 500 mg/día es independiente de la edad.

- Utilización en STENT:

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

Método de administración:

Vía oral. Los comprimidos deben administrarse junto con las comidas.

4.3.- Contraindicaciones

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

4.4.- Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Se han descrito efectos indeseables hematológicos (**neutropenia/ agranulocitosis y púrpura trombótica trombocitopénica**) y hemorrágicos cuya evolución puede ser grave y en ocasiones mortal (ver sección 4.8).

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

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

Es preciso respetar estrictamente las indicaciones, las precauciones y las contraindicaciones de ticlopidina.

Precauciones

- Controles hematológicos:

Es necesario realizar recuento y fórmula 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 3

primeros meses.

En algunos casos es necesario realizar controles más frecuentemente, o después de los primeros 3 meses de tratamiento: pacientes en los que se sospeche de reacciones hematológicas incipientes, como signos clínicos (p. ej. signos o síntomas que sugieran infección) o valores de laboratorio (p. ej. recuento de neutrófilos menor del 70% del recuento basal, descenso en el hematocrito o del recuento de plaquetas).

En caso de observar una neutropenia (<1.500 neutrófilos/ mm^3) o una trombopenia (<100.000 plaquetas/ mm^3), se debe suspender el tratamiento y se controlará 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) y hepatitis (incluyendo 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.

El diagnóstico clínico de púrpura trombótica trombocitopénica se caracteriza por la presencia de trombocitopenia, anemia hemolítica, síntomas neurológicos, disfunción renal y fiebre. El inicio puede suceder de forma repentina y a los pocos días del inicio del tratamiento. El período de las primeras 8 semanas después de haber iniciado el tratamiento fue durante el cual se notificaron más casos. Debido al riesgo de desenlace mortal, en el caso de sospecha de la PTT, se recomienda interrumpir el tratamiento y consultar a un especialista. Se ha estimado la incidencia de PTT en un caso por cada 2.000-4.000 pacientes expuestos.

Se ha notificado que el tratamiento con plasmaféresis mejora el pronóstico.

- *Hemostasia:*

La ticlopidina se utilizará con precaución en pacientes susceptibles de sangrar.

Aunque se recomienda no asociarlo a heparinas, anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios (ver sección 4.4 y 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 una 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 i.v., repetible),
- desmopresina (0,2 a 0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$),
- concentrados de plaquetas frescas.

La ticlopidina se metaboliza intensamente en el hígado, por lo que se recomienda prudencia en pacientes con insuficiencia hepática y en caso de que aparezca hepatitis o ictericia se deberá suspender el tratamiento y realizar pruebas de la función hepática.

4.5.- Interacciones 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 evitarse, se deberá 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 (100-200 mg/día).

- *Anticoagulantes orales*: aumento del riesgo hemorrágico (asociación del efecto anticoagulante y del efecto antiagregante plaquetario). Si la asociación no puede evitarse, se deberá 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 evitarse, se deberá realizar control clínico y biológico estricto (incluyendo el tiempo de sangría).

- *Salicilatos (por extrapolación a partir del ácido acetilsalicílico)*, vía general: aumento del riesgo hemorrágico (sinergia de la actividad antiagregante plaquetaria conjugada con el efecto agresivo de los salicilatos sobre la mucosa gastroduodenal). Si la asociación no puede evitarse, realizar control clínico y biológico estricto (incluyendo el tiempo de sangría). En caso de implantación de STENT ver sección 4.2 y 4.4.

- *Teofilina*: elevación de los niveles plasmáticos de teofilina con riesgo de sobredosificación debido a una disminución del aclaramiento plasmático de teofilina. Deberá realizarse un control clínico y de los niveles plasmáticos de teofilina. Si es necesario, deberá modificarse la posología de teofilina durante el tratamiento con ticlopidina y tras su suspensión.

- *Digoxina*: la administración concomitante de ticlopidina y digoxina comporta una ligera disminución (alrededor del 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*: la ticlopidina inhibe el citocromo CYP2C19 que metaboliza a la fenitoína, resultando una elevación de sus concentraciones plasmáticas. Se han notificado síntomas como ataxia, vértigo, somnolencia, en pacientes con ambos tratamientos, lo que precisa un control de los niveles plasmáticos de fenitoína y una posible reducción de la dosificación de este antiepiléptico.

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

Estudios *in vitro* han mostrado que la 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 en gran proporción 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 ciclosporina.

4.6.- Embarazo y lactancia

Embarazo:

No se ha establecido la seguridad de la ticlopidina en la administración a mujeres embarazadas. La inocuidad de la administración de la ticlopidina en el embarazo no ha sido establecida. La ticlopidina no debe administrarse a mujeres embarazadas a no ser que sea absolutamente necesario.

Lactancia:

Estudios en ratas han mostrado que la ticlopidina se excreta por la leche materna. No se ha establecido la seguridad de la ticlopidina en la administración a mujeres lactantes. La inocuidad de la administración de la ticlopidina en mujeres en periodo de lactancia no ha sido establecida. La ticlopidina no debe utilizarse durante el periodo de lactancia a menos que sea absolutamente necesario.

4.7.- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La ticlopidina no parece poseer ningún efecto sobre la capacidad para conducir vehículos y 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 $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

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 (ensayos clínicos controlados multicéntricos CATS y TASS), 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 tres primeros meses de tratamiento con ticlopidina (por lo que es necesaria 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 acompañadas de anemia hemolítica.

- Raros: Se han comunicado, raramente, casos de aplasia medular o pancitopenia. También se han notificado casos raros de púrpura trombocitopénica trombótica (ver sección 4.4).

Trastornos vasculares:

- Complicaciones hemorrágicas, principalmente hematomas o equimosis y epistaxis.

- Hemorragias peri- y postoperatorias (ver sección 4.4).

Trastornos gastrointestinales:

- Frecuentes: la diarrea es la reacción adversa comunicada más frecuentemente seguida en frecuencia por náuseas. Generalmente los casos de diarrea son moderados y transitorios y se presentan en el curso de los tres 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 (incluyendo colitis linfocítica). Si el efecto es grave y persistente conviene interrumpir el tratamiento.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Erupciones cutáneas particularmente urticariformes o maculopapulares, a menudo acompañadas de prurito. En general, las erupciones aparecen durante los tres 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.

- Muy raros: se han comunicado muy raramente casos de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de Lyell.

Trastornos hepatobiliares:

- El tratamiento con ticlopidina se acompaña de un aumento de enzimas hepáticas. En ambos grupos (ticlopidina y placebo), se ha observado un incremento (aislado o no) de fosfatasa alcalina y transaminasas (incidencia dos veces mayor que el límite normal superior). El tratamiento con ticlopidina también se ha acompañado de una elevación menor de la bilirrubina.

- Raros: se han comunicado raramente casos de hepatitis citolítica y/o de ictericia colestásica durante los primeros meses de tratamiento, en general, de evolución favorable tras la suspensión del tratamiento.

- Muy raros: Se han comunicado, muy raramente, casos con desenlace mortal. Se han reportado casos de hepatitis fulminante.

Trastornos del sistema inmunológico:

- Muy raros: se han comunicado muy raramente casos de reacciones inmunológicas con distintas manifestaciones, por ejemplo, reacciones alérgicas, anafilaxis, edema de Quincke, artralgia, vasculitis, síndrome lúpico, nefropatía por hipersensibilidad, neuropatía alérgica, eosinofilia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

- Muy raros: se han comunicado muy raramente casos de fiebre aislada.

Exploraciones complementarias:

- *Colesterol*: se ha descrito una elevación de las tasas de colesterol y triglicéridos séricos en tratamientos crónicos con ticlopidina. La concentración de HDL-C, LDL-C, VLDL-C y triglicéridos puede aumentar entre un 8 y un 10% después de 1 a 4 meses de tratamiento, sin observarse mayores aumentos por el tratamiento prolongado. El cociente entre las subfracciones lipoprotéicas (especialmente el cociente HDL/LDL) no se modifica. 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.

4.9.- Sobredosis

En base a sus propiedades farmacodinámicas se ha comprobado que la sobredosis puede provocar un riesgo de hemorragia. En caso de intoxicación, se recomienda proceder a un lavado gástrico y aplicar medidas generales de mantenimiento.

5.- PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1.- Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiagregantes plaquetarios (excl. heparina); código ATC: B01AC.

Ticlopidina es un antagonista plaquetar 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.

La 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 por 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, la 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 durante 2 años de promedio. La ticlopidina redujo el riesgo de la recurrencia del *ictus* y de la incidencia de infarto de miocardio o muerte vascular en un 30% (p=0,006). El beneficio se observó en ambos sexos.

En otro ensayo clínico (estudio TASS) realizado en los mismos países, comparando ticlopidina y ácido acetilsalicílico, se incluyeron más de 3.000 pacientes que habían sufrido un accidente isquémico cerebral transitorio o un *ictus* menor. A los tres años, los resultados mostraron que la ticlopidina, en relación con el ácido acetilsalicílico, reduce significativamente el riesgo de *ictus* o mortalidad global en un 12% ($p=0,048$). Este beneficio adicional de ticlopidina fue especialmente elevado el primer año, donde la reducción del riesgo fue del 41%.

Asimismo, la ticlopidina redujo el riesgo de *ictus* mortal y no mortal en un 21% a los 3 años ($p=0,024$). Durante el primer año, en el que el riesgo es mayor, el descenso del riesgo de *ictus* (mortal y no mortal) comparando 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 las 2 horas de la toma. La absorción es prácticamente completa. La biodisponibilidad de la ticlopidina es óptima si la administración se realiza 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.

La ticlopidina experimenta una importante metabolización a nivel hepático. Tras la administración oral del producto radiactivo, se encuentra un 50-60% de la radiactividad en orina y el resto en heces.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En este apartado, no presentamos información preclínica adicional, ya que ticlopidina es un principio activo bien conocido.

6.- DATOS FARMACÉUTICOS

6.1.- Lista de excipientes

- Núcleo del comprimido: Celulosa microcristalina, almidón de maíz, povidona, ácido cítrico, estearato de magnesio, ácido esteárico, sílice coloidal anhidra y carboximetilalmidón sódico de patata (tipo A).

- Recubrimiento del comprimido: dióxido de titanio (E171), hipromelosa y macrogol 400.

6.2.- Incompatibilidades

No procede.

6.3.- Periodo de validez

3 años.

6.4.- Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5.- Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC-PVDC/Aluminio.
Envases con 20 y 50 comprimidos.

6.6.- Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.
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 CINFA, S.A.
C/ Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta.
31620 Huarte-Pamplona (Navarra) España.

8.- NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

63.680

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

Febrero de 2001.

10.- FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo de 2011