



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° 0199

BUENOS AIRES, 15 ENE. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014250-15-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI-AVENTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto TICLID / TICLOPIDINA CLORHIDRATO 250 mg, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS - TICLOPIDINA CLORHIDRATO 250 mg, autorizado por el Certificado N° 37.288.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, circular N° 004/13.

Que a fojas 66 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101/15 de fecha 16 de Diciembre de 2015.


UP



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICION N°

0 1 9 9

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 32 a 39; de fojas 45 a 52 y de fojas 58 a 65, corresponde desglosar las fojas 32 a 39; e información para el paciente de fojas 27 a 31; de fojas 40 a 44; y de fojas 53 a 57, corresponde desglosar las fojas 27 a 31 para la Especialidad Medicinal denominada TICLID / TICLOPIDINA CLORHIDRATO 250 mg, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS - TICLOPIDINA CLORHIDRATO 250 mg, propiedad de la firma SANOFI-AVENTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 37.288 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el

[Handwritten signature]
UP



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

0199

paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-014250-15-2

DISPOSICIÓN N°
mel

0199


Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.





15 ENE 2016
0199



PROYECTO DE PROSPECTO PARA INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TICLID®
Ticlopidina Clorhidrato – 250 mg
Comprimidos recubiertos - vía oral

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ESPAÑOLA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna pregunta o duda, consulte a su médico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que podría ser perjudicial.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Utilice siempre TICLID® como su médico le ha indicado.

Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.

CONSULTE CON SU MÉDICO ANTES DE UTILIZAR CUALQUIER MEDICAMENTO

Contenido de la Información para el paciente:

1. Qué es TICLID® y para qué se utiliza
2. Antes de tomar TICLID®
3. Cómo tomar TICLID®
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo debo conservar y mantener TICLID®
6. Información adicional

1. QUÉ ES TICLID® Y PARA QUÉ SE UTILIZA

TICLID® pertenece al grupo farmacoterapéutico de los antiagregantes plaquetarios.

TICLID® está indicado en:

- Prevención de la repetición de accidentes vasculares cerebrales cuando el tratamiento con ácido acetilsalicílico no se tolere o se considere inadecuado.
- Prevención de tromboembolismos, en especial coronarios, en pacientes con alteraciones de la circulación arterial en las piernas.
- Prevención y corrección de trastornos plaquetarios durante la cirugía con circulación extracorpórea o en la hemodiálisis (riñón artificial).
- Prevención de oclusiones tras procedimientos quirúrgicos coronarios: en cirugía de derivación aortocoronaria, en angioplastia coronaria transluminal percutánea con colocación de prótesis endovascular (STENT).

2. ANTES DE TOMAR TICLID®

No olvide nunca indicar al médico que le prescribe este medicamento todas las enfermedades que padece actualmente o haya padecido anteriormente.

No tome TICLID® comprimidos si:

TICLID® está contraindicado en los siguientes casos:

- Riesgo de hemorragia, como por ejemplo en presencia de úlcera gastroduodenal, hemorragia cerebral en fase aguda, hemofilia, etc.

VP

Sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada
Última Revisión: CCDS V12 TICLID_PIP_sav008/Oct15- Aprobado por Disposición N° 16.040

Sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
N° 16.040
Co-Dirección Técnica



- Alergia a este medicamento.
- Si anteriormente ha sufrido alteraciones en la sangre, tales como: disminución en el número de glóbulos blancos o en el de plaquetas (células que intervienen en la coagulación de la sangre).

Tenga especial cuidado con TICLID® comprimidos:

Ya que durante el tratamiento pueden aparecer efectos indeseables:

- Uno de estos efectos llamado neutropenia, disminución importante en el número de glóbulos blancos, puede ser peligroso ya que el paciente no puede combatir la infección. Puede aparecer en un porcentaje bajo de pacientes, principalmente durante los tres primeros meses de tratamiento.
- En algunos pacientes que toman TICLID® puede presentarse un cuadro de púrpura trombótica trombocitopénica que en ocasiones puede asociarse a graves consecuencias. Se caracteriza por una disminución acentuada del número de plaquetas, anemia, cambios neurológicos, alteraciones del riñón y fiebre. Suele ocurrir durante las primeras 8 semanas de tratamiento.

Con el fin de detectar cualquier anomalía sanguínea, el médico le realizará un análisis de sangre antes de iniciar el tratamiento, y después cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento.

- Otros efectos indeseables que pueden aparecer son principalmente: disminución del número de plaquetas, hemorragia o hematomas, diarrea, erupción cutánea, ictericia (coloración amarilla de piel y mucosas).

Debe cesar el tratamiento con TICLID® y consultar inmediatamente a su médico si se produce:

- Sangrado, hemorragias o hematomas o deposiciones negras,
- Fiebre, escalofríos, dolor de garganta o ulceración en la boca,
- Ictericia (coloración amarillenta de piel y mucosas), coloración oscura de la orina o decoloración de las heces,
- Combinación de color amarillento de piel y mucosas, erupción cutánea, palidez, fiebre, debilidad en un lado del cuerpo y coloración oscura de la orina.

Bajo tratamiento con TICLID® los sangrados pueden ser más prolongados que habitualmente.

Es importante prevenir a su médico de la toma de este medicamento en caso de intervención quirúrgica o de extracciones dentales, ya que su médico puede recomendar la interrupción temporal del tratamiento.

Si anteriormente ha experimentado reacciones alérgicas (erupciones en la piel, inflamación de la cara, boca, garganta o lengua) o hematológicas (disminución del número de plaquetas en sangre o de ciertas células de la sangre llamadas neutrófilos) con otras tienopiridinas como clopidogrel o prasugrel, ya que puede estar aumentado el riesgo de desarrollar nuevas reacciones alérgicas y/o hematológicas cruzadas.

En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Uso de otros medicamentos:

UP

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]
Sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

Con el fin de evitar eventuales interacciones entre varios medicamentos, informe a su médico o farmacéutico si está tomando, o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica, particularmente si se trata de:

- anticoagulantes (heparina, antivitaminas k): aumento del riesgo hemorrágico.
- Medicamentos asociados al riesgo hemorrágico: aumento del riesgo hemorrágico debido al potencial efecto aditivo.
- ácido acetilsalicílico (con la excepción de la implantación de un stent en la que puede asociarse ticlopidina con ácido acetilsalicílico y debe seguir estrictamente la prescripción de su médico) y derivados: aumento del riesgo hemorrágico.
- antiinflamatorios no esteroideos.
- teofilina (medicamento utilizado para el tratamiento del asma): riesgo de sobredosis por aumento de la teofilinemia.
- digoxina (medicamento utilizado para la insuficiencia cardiaca): descenso leve de los niveles de digoxina.
- fenobarbital (medicamento utilizado para el tratamiento de la epilepsia).
- fenitoína (medicamento utilizado para el tratamiento de la epilepsia): Aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína con signos de sobredosis.
- s-ketamina: en el caso de someterse a algún procedimiento médico informe a su médico dado que la ticlopidina puede aumentar los niveles plasmáticos de S-ketamina (usado en anestesia).
- ciclosporina (previene en el rechazo de trasplante): descenso del nivel plasmático de ciclosporina.
- pentoxifilina: aumento del riesgo hemorrágico.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento.

Debe abstenerse de tomar TICLID® si está embarazada o planea estarlo o si está en periodo de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Los efectos adversos de la ticlopidina, como mareos, pueden afectar la capacidad de manejo o uso de vehículos o maquinarias.

3. CÓMO DEBO TOMAR TICLID®

Siga exactamente las instrucciones de administración de TICLID® indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas.

Recuerde tomar su medicamento.

Este medicamento se le ha prescrito personalmente en una situación precisa:

- No debe tomarse en otra situación.
- No debe interrumpir o prolongar el tratamiento sin indicación del médico.
- No debe aconsejarlo a otra persona.

Su dispensación no puede repetirse si el médico no lo indica expresamente en la receta o sin presentación de una nueva receta.

Si estima que la acción de TICLID® es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico.

La vía de administración de TICLID® es la vía oral.



SANOFI

0199



La dosis diaria habitual es de 2 comprimidos al día (250 mg de Ticlopidina Clorhidrato x 2, es decir, 500 mg de Ticlopidina Clorhidrato al día), lo que significa un máximo diario de 2 comprimidos (500 mg de Ticlopidina Clorhidrato).

Se recomienda tomar 1 comprimido (250 mg de Ticlopidina Clorhidrato) durante el almuerzo y 1 durante la cena.

Su médico le indicará la duración de su tratamiento con TICLID®. No suspenda el tratamiento antes sin consultar con su médico.

Si tomó más que la dosis prescrita

Se ha comprobado que la sobredosis 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.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o llame al Servicio de Información Toxicológica, (*datos de contacto al final del texto*) indicando el medicamento y la cantidad ingerida.

Si se olvidó de tomar TICLID®

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, TICLID® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si considera que algunote los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

- **Sangre:** Disminución del número de glóbulos blancos (que puede manifestarse con fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca), disminución del número de plaquetas, sangrado, hemorragias o hematomas. Muy raramente se han observado casos de púrpura trombótica trombocitopénica (combinación de color amarillento de piel y mucosas, erupción cutánea, palidez, fiebre, debilidad en un lado del cuerpo y coloración oscura de la orina) (ver "Tenga especial cuidado con TICLID®"). Aparición de sangrados, hematomas, hemorragia nasal, hemorragias perí y post-operatorias.
- **Aparato gastrointestinal:** Diarreas, náuseas (generalmente aparecen durante los 3 primeros meses de tratamiento).
- **Hígado:** Ictericia, aumento de enzimas hepáticos, hepatitis, hepatitis fulminante.
- **Piel:** Erupción cutánea (generalmente aparece durante los 3 primeros meses de tratamiento). Muy raramente se han observado afecciones cutáneas con lesiones descamativas (casos de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica).
- **Sistema inmunológico:** reacciones alérgicas, angioedema (urticaria generalizada acompañada de inflamación de pies, manos, garganta, labios y vías respiratorias), dolor en articulaciones, inflamación alérgica de las venas, síndrome lúdico (enfermedad grave de la piel y las mucosas, de origen desconocido, que a veces produce fatiga y pérdida de peso, fiebre, artritis, afectación de los riñones, convulsiones, psicosis y trastornos gastrointestinales), problemas renales, neumopatía alérgica (daño en los pulmones) y eosinofilia (aumento de un determinado grupo de glóbulos blancos).
- **Otras:** Alteraciones del colesterol.



sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada


sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmaceutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica



SANOFI

ORIGINAL

0199



5. CÓMO DEBO CONSERVAR Y MANTENER TICLID®

Conservar los comprimidos en el envase a temperatura ambiente inferior a 25°C y protegidos de la humedad.

Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase.

No usar si la lámina de aluminio que protege los comprimidos no está intacta.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de TICLID® comprimidos recubiertos

El principio activo de TICLID® comprimidos es el Clorhidrato de Ticlopidina. Cada comprimido recubierto contiene 250mg de Clorhidrato de Ticlopidina.

Los demás componentes son: Celulosa microcristalina; Povidona; Ácido cítrico anhidro; Almidón de maíz; Estearato de magnesio; Ácido esteárico; Opadry blanco (Hidroxipropilmetilcelulosa; Dióxido de titanio; Polietilenglicol 8000).

Contenido del envase

TICLID® se presenta en envases que contienen 20 y 60 comprimidos recubiertos.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado en sanofi-aventis S.A., Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric) Km 63,09 17404 Riells i Viabrea (Girona) ESPAÑA

Acondicionado en Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, ARGENTINA.

sanofi-aventis Argentina S.A.

Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel: (011) 4732-5000

www.sanofi.com.ar

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 37.288

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar. Farmacéutica y Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA DEL:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: 0800 444 8694/ (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4801-5555/7767

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Última Revisión: CCDS V12 TICLID_PIP_sav008/Oct15 - Aprobado por Disposición N°

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Lic. en Farmacia: M.N. 16.040
C-3-Dirección Técnica

Última Revisión: CCDS V12 TICLID_PIP_sav008/Oct15- Aprobado por Disposición N°



PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

TICLID® TICLOPIDINA CLORHIDRATO 250 mg Comprimidos recubiertos – vía oral

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ESPAÑOLA

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Ticlopidina, Clorhidrato 250 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina 87,35 mg; Povidona 7,80 mg; Ácido cítrico anhidro 3,90 mg; Almidón de maíz 39,00 mg; Estearato de magnesio 0,975 mg; Ácido esteárico 0,975 mg; Opadry blanco (Hidroxipropilmetilcelulosa 6,25 mg; Dióxido de titanio 3,125 mg; Polietilenglicol 8000 0,625 mg).

NO USAR SI LA LÁMINA QUE PROTEGE LOS COMPRIMIDOS NO ESTÁ INTACTA

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antitrombótico / antiagregante plaquetario.

INDICACIONES

-Reducción del riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) inicial y recurrente en pacientes que han experimentado al menos uno de los siguientes eventos: ACV tromboembólico o isquémico completos, ACV menor, déficit neurológico isquémico reversible (DNIR o RIND, por sus siglas en inglés), o ataque isquémico transitorio (AIT o TIA, por sus siglas en inglés) incluyendo ceguera monocular transitoria (CMT o TMB, por sus siglas en inglés).

-Prevención de accidentes isquémicos mayores, particularmente coronarios, en pacientes que presentan enfermedad arterial crónica de los miembros inferiores en estado de claudicación intermitente.

-Prevención y corrección de trastornos de la función plaquetaria provocados por circuitos extracorpóreos:

- Cirugía con circulación extracorpórea
- Hemodiálisis crónica

- Prevención de oclusiones subagudas luego de la implantación coronaria de endoprótesis (STENTS).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

CLASIFICACION ATC: B01AC05

Acción farmacológica

La ticlopidina es un antiagregante plaquetario que provoca, proporcionalmente a la dosis, una inhibición de la agregación plaquetaria y de la liberación de ciertos factores plaquetarios, así como una prolongación del tiempo de sangría.

Esta actividad no se pone de manifiesto *in vitro*, sino solamente *in vivo*; sin embargo, no se ha puesto en evidencia ningún metabolito activo circulante.

- La ticlopidina se opone a la agregación plaquetaria inhibiendo la unión del ADP a su receptor, impidiendo la unión al fibrinógeno. No actúa por inhibición de la ciclooxigenasa

Última Revisión: CCDS_V12_Ticlid_PI_sav008_Oct15 - Aprobado por Disposición N°.....

Página 1 de 8



SANOFI



0199

como lo hace la aspirina. El AMP cíclico plaquetario no parece jugar papel alguno en su mecanismo de acción.

La ticlopidina inhibe fuertemente el citocromo P450 (CYP2B6). También inhibe CYP2C19 y CYP2D6, con menor potencia.

- El tiempo de sangría medido por el método de Ivy mediante un manguito con una presión de 40 mm de Hg, se prolonga en más de dos veces con relación a los valores iniciales. Esta prolongación del tiempo de sangría sin manguito es menos pronunciada.

Después de interrumpir el tratamiento, el tiempo de sangría y las otras pruebas de función plaquetaria, vuelven a sus valores normales en una semana en la mayoría de los pacientes.

El efecto antiagregante plaquetario se observa en el curso de los dos días que siguen a la administración de dos veces por día de ticlopidina.

El efecto antiagregante plaquetario máximo se obtiene en 5 a 8 días después de una dosis de 250 mg de ticlopidina dos veces por día.

A dosis terapéuticas, la ticlopidina inhibe en 50 a 70% la agregación plaquetaria dependiente del ADP (2,5 µmol/l). Las dosis inferiores se acompañan de una disminución correspondiente del efecto antiagregante.

- En un estudio comparativo entre ticlopidina y aspirina (TASS), 3069 pacientes que tuvieron ataque isquémico transitorio o ACV menor fueron incluidos y monitoreados de 2 a 5 años. En la duración del estudio la Ticlopidina redujo significativamente el riesgo de ACV fatal o no fatal en 27% (p=0,011) comparado con la aspirina. Durante el primer año, cuando el riesgo de ACV es mayor, la reducción del riesgo de ACV (fatal y no fatal) comparado con aspirina fue del 48%. La reducción fue similar en hombres y mujeres.

- En un ensayo comparativo entre Ticlopidina y placebo (CATS), 1073 pacientes que tuvieron un ACV aterotrombótico previo fueron tratados hasta 3 años. Ticlopidina redujo significativamente el riesgo total de ACV en 34% (p=0,017) comparado al placebo. Durante el primer año, la reducción del riesgo de ACV fatal y no fatal comparada al placebo fue de 33%.

- En un ensayo comparativo entre Ticlopidina y placebo (STIMS), 687 pacientes con claudicación intermitente fueron incluidos. La media del período de observación de los pacientes, desde que entraron hasta la evaluación final, fue de 5,6 años.

Ticlopidina redujo significativamente la mortalidad total en un 29% (p=0,015). La incidencia de eventos cardio y cerebrovasculares (fatales y no fatales) se redujo en un 41% (p=0,007).

Farmacocinética

Después de la administración oral de una dosis estándar única de ticlopidina, la absorción se produce rápidamente y el pico plasmático se alcanza alrededor de 2 horas después de la ingestión.

La absorción es prácticamente completa. La biodisponibilidad de la ticlopidina es óptima cuando se ingiere después de una comida.

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

Handwritten initials and signature

Última Revisión: CCDS_V12_Ticlid_PI_sav008_Oct15 - Aprobado por Disposición N°.....

Handwritten signature and stamp: sanofi-aventis Argentina S.A. Natalia R. Donati Farmacéutica - M.N. 16.040 Co-Directora Técnica



La ticlopidina sufre una importante metabolización hepática. Después de la administración oral del producto radiactivo, se encuentra de 50 a 60% de la radiactividad en la orina y el resto en las heces.

POSOLOGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACION

Vía oral. Las tabletas deben ingerirse junto con las comidas.

ADULTOS.

- En el conjunto de las indicaciones, la posología es de 2 comprimidos al día, que deben ingerirse durante las comidas.

- Para la prevención de la trombosis subaguda luego de la implantación de endoprótesis coronarias (stents), el tratamiento debe instaurarse justo antes o el mismo día de la colocación de la endoprótesis y se proseguirá durante 1 mes, a la dosis de 2 comprimidos al día (500 mg), en asociación con la aspirina (100 a 325 mg/día).

Poblaciones especiales:

- Niños: la efectividad y eficacia en pacientes pediátricos no ha sido establecida.
- *Sujetos de edad avanzada:* Los principales estudios clínicos se han llevado a cabo sobre poblaciones de pacientes con una edad promedio de 64 años, habiéndose constatado que la farmacocinética de la ticlopidina está modificada en el anciano, pero que la actividad farmacológica y terapéutica de esta sustancia a la dosis de 500 mg/día no es afectada por la edad.

CONTRAINDICACIONES

Este medicamento nunca deberá ser prescripto en las situaciones siguientes:

- diátesis hemorrágicas,
- lesiones orgánicas susceptibles de sangrar: úlcera gastroduodenal en período de actividad o accidente cerebro vascular hemorrágico en fase aguda,
- hemopatías acompañadas de una prolongación del tiempo de sangría,
- antecedentes de manifestaciones alérgicas a la ticlopidina o a cualquiera de los componentes de la fórmula,
- antecedentes de leucopenia, trombocitopenia o agranulocitosis.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Advertencias

Pueden ocurrir efectos adversos hematológicos y hemorrágicos. Estos pueden ser graves y algunas veces

Se han observado consecuencias fatales (ver reacciones adversas).

Estos efectos graves podrían estar asociados con:

- Supervisión inadecuada, diagnóstico tardío y medidas terapéuticas inadecuadas para los efectos adversos;
- Administración concomitante de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios como la aspirina y

fármacos anti-inflamatorios no esteroideos. Sin embargo, en el caso de la implantación del stent, la ticlopidina debe ser combinada con aspirina (100 a 325 mg por día) por alrededor de un mes después de la colocación.

Por lo tanto, conviene respetar estrictamente las indicaciones aprobadas, las precauciones de empleo y las contraindicaciones.

Última Revisión: CCDS_V12_Ticlid_PI_sav008_Oct15 - Aprobado por Disposición N°.....

Página 3 de 8



ORIGINAL

0199

Precauciones de empleo

Vigilancia hematológica:

- es necesario realizar hemograma completo y recuento de plaquetas (incluyendo las plaquetas) al inicio del tratamiento y luego, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento. En caso de interrupción del tratamiento en el curso de los tres primeros meses, debe efectuarse un control de los polinucleares neutrófilos y de las plaquetas, en los 15 días que siguen a la interrupción del tratamiento;

- en el caso de neutropenia confirmada (< 1.500 neutrófilos/mm³) o de trombocitopenia (< 100.000 plaquetas/mm³), es necesario detener el tratamiento y proseguir con el control del hemograma y recuento de plaquetas hasta la recuperación de los valores normales;

Monitoreo clínico

Todos los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente en busca de signos y síntomas clínicos de reacciones adversas, especialmente durante los primeros tres meses de tratamiento.

Se debe explicar a los pacientes, los signos y síntomas posiblemente relacionados a neutropenia (fiebre, dolor de garganta o ulceraciones bucales); trombocitopenia y/o hemostasia anormal (sangrado inusual o prolongado, moretones, púrpura, materia fecal oscura); y hepatitis (incluyendo ictericia, orina oscura, materia fecal hipocoloreada).

Se debe aconsejar a los pacientes la suspensión del tratamiento en caso de que estos signos o síntomas aparezcan, e informar inmediatamente a su médico tratante.

La decisión de reiniciar el tratamiento sólo debe ser tomada luego de evaluar el cuadro clínico y los resultados de laboratorio.

El diagnóstico clínico de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), se caracteriza por la presencia de trombocitopenia, anemia hemolítica, síntomas neurológicos, disfunción renal y fiebre.

El comienzo puede ser súbito. La mayoría de los casos son reportados dentro de las primeras 8 semanas de iniciado el tratamiento con ticlopidina.

Dado el riesgo de desenlace fatal, en caso de sospecha de PTT se debe contactar a un especialista.

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

Reactividad cruzada entre tienopiridinas

Los pacientes deben ser evaluados por antecedentes de hipersensibilidad a otras tienopiridinas (como clopidogrel, prasugrel) dado que se ha reportado reactividad cruzada entre tienopiridinas. Las tienopiridinas pueden causar reacciones alérgicas de intensidad media a severa como rash, angioedema, o reacciones hematológicas como trombocitopenia y neutropenia. Los pacientes que previamente desarrollaron una reacción alérgica y/o hematológica a una tienopiridina pueden tener riesgo incrementado de desarrollar la misma u otra reacción con otra tienopiridina. Se recomienda controlar la aparición de reactividad cruzada.

Vigilancia de la hemostasia:

- la ticlopidina debe utilizarse con prudencia en los pacientes susceptibles de sangrar (Léase: Interacciones medicamentosas);

- la ticlopidina no debe utilizarse en combinación con heparinas, anticoagulantes orales y drogas antiplaquetarias; sin embargo, en casos excepcionales de tratamiento concomitante, se requiere monitoreo clínico y de laboratorio estricto.

Última Revisión: CCDS_V12_Ticlid_PI_sav008_Oct15 - Aprobado por Disposición

N°.....

Sar. de Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

Página 4 de 8



SANOFI



• en el caso de una intervención quirúrgica planeada, en las situaciones en que es posible el tratamiento debe ser suspendido por lo menos diez días antes de la operación.

En una situación de cirugía de urgencia, se pueden utilizar 3 medios aislados o asociados para tratar de limitar el riesgo hemorrágico y la prolongación del tiempo de sangría: la administración repetible de 0,5 a 1,0 mg/kg de metilprednisolona por vía IV, una infusión intravenosa de desmopresina a la dosis de 0,2 a 0,4 µg/kg o transfusión de plaquetas.

- Como la ticlopidina es metabolizada en el hígado, debe utilizarse con prudencia en los pacientes con alteración de la función hepática. Suspender el tratamiento y realizar pruebas de función hepática en caso de desarrollarse hepatitis o ictericia.

Interacciones Medicamentosas

Combinaciones con riesgo hemorrágico incrementado:

- Medicamentos asociados al riesgo hemorrágico

Mayor riesgo de sangrado, debido al potencial efecto aditivo. La administración concomitante de medicamentos asociados al riesgo hemorrágico debe llevarse a cabo con precaución.

- Otros antiagregantes plaquetarios (tales como la aspirina y los AINEs)

Aumento del riesgo hemorrágico (sinergia de las actividades antiagregantes plaquetarias). Si esta asociación no puede evitarse, establecer una estrecha vigilancia clínica y biológica (incluyendo el tiempo de sangría).

En el caso de la colocación de una endoprótesis coronaria (stent), Léase: Posología y modo de empleo, así como: Advertencias y precauciones de empleo.

- Anticoagulantes orales

Aumento del riesgo hemorrágico (asociación del efecto anticoagulante y del efecto antiagregante plaquetario de la ticlopidina). Si no puede evitarse, establecer una estrecha vigilancia clínica y biológica (incluyendo el tiempo de sangría).

- Heparinas

Aumento del riesgo hemorrágico (asociación del efecto anticoagulante y del efecto antiagregante plaquetario de la ticlopidina). Si no puede evitarse, establecer una estrecha vigilancia clínica y biológica (incluyendo el tiempo de sangría).

Asociaciones que requieren precauciones de empleo

- Pentoxifilina

Debido al aumento del riesgo hemorrágico, la administración concomitante de pentoxifilina con ticlopidina debe llevarse a cabo con precaución. Reforzar la vigilancia clínica y control más frecuente del tiempo de sangría.

- Trombolíticos

Aumento del riesgo hemorrágico

Combinaciones que requieren especial cuidado:

- Teofilina (base y sales) y **aminofilina**

Aumento de la teofilinemia con riesgo de sobredosis (disminución del clearance plasmático de la teofilina). Vigilancia clínica y eventualmente, de la teofilinemia. De ser posible, adaptación de la posología de la teofilina durante el tratamiento con ticlopidina y después de su interrupción.

- Digoxina

Descenso leve (aproximadamente 15%) de los niveles de digoxinemia. Esto no debería afectar la eficacia terapéutica de la digoxina.

- Fenobarbital

Última Revisión: CCDS_V12_Ticlid_PI_sav008_Oct15 - Aprobado por Disposición N°.....

Página 5 de 8



ORIGINAL

0199



En voluntarios sanos, el efecto inhibitorio de la agregación plaquetaria de la ticlopidina, no está afectado por la administración crónica de fenobarbital.

- Fenitoína

Ha habido reportes raros de aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína con signos de sobredosis (inhibición del metabolismo de la fenitoína). Vigilancia clínica y control de las concentraciones plasmáticas de fenitoína.

- S-ketamina

La coadministración de ticlopidina y S-ketamina puede aumentar los niveles plasmáticos de S-ketamina, principalmente por inhibición de su metabolismo mediado por CYP2B6 (Lease Acción farmacológica).

Otras terapias concomitantes

En estudios clínicos, ticlopidina fue administrada concomitantemente con betabloqueantes, bloqueadores del canal de calcio y diuréticos: no fueron reportadas interacciones adversas clínicamente significativas.

Estudios in vitro demostraron que ticlopidina se une reversiblemente a proteínas plasmáticas (98%), pero que no interacciona con la proteína plasmática ligadora de propranolol, medicamento básico que también es fuertemente ligado a proteínas.

Ciclosporina

En instancias muy raras, se ha reportado descenso del nivel plasmático de ciclosporina. Por lo tanto, el nivel plasmático de ciclosporina debe ser monitoreado en el caso de coadministración.

Manejo de vehículos y otras tareas riesgosas

Los efectos adversos de la ticlopidina, como mareos, pueden afectar la capacidad de manejo o uso de vehículos o maquinarias.

EMBARAZO Y LACTANCIA

La seguridad de la ticlopidina en mujeres embarazadas no ha sido establecida. Al menos que sea absolutamente necesario no debería utilizarse ticlopidina durante el embarazo.

Estudios en ratas han demostrado que la ticlopidina se excreta por leche. No se ha estudiado la seguridad de la ticlopidina en mujeres durante la lactancia; en consecuencia la ticlopidina no debería utilizarse en mujeres que se encontraran amamantando a menos que sea absolutamente necesario.

REACCIONES ADVERSAS

- Hematológicos

El recuento de células hemáticas fue cuidadosamente monitoreado en dos grandes estudios clínicos multicéntricos (CATS y TASS), que incluyeron a 2048 pacientes afectados por ataque isquémico transitorio (AIT)/accidente cerebrovascular (ACV) (Lease Precauciones).

Común: neutropenia, incluyendo neutropenia severa o agranulocitosis, dentro de los tres primeros meses del tratamiento con ticlopidina. En consecuencia, se recomienda control estricto y sistemático del recuento de células hemáticas (Lease: Advertencias). La médula ósea evidenció típicamente un descenso de precursores mieloides.

Raros: púrpura trombocitopénica trombótica (Lease Precauciones), aplasia de médula ósea o pancitopenia.

CP

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

Última Revisión: CCDS_V12_Ticlid_PI_sav008_Oct15 - Aprobado por Disposición N°.....

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica



0199

ORIGINAL



Poco común: trombocitopenia aislada o acompañada excepcionalmente por anemia hemolítica..

- *Trastornos del sistema nervioso*

Dolor de cabeza, mareos y neuropatía periférica han sido reportados.

- *Trastornos vasculares*

Se han manifestado complicaciones hemorrágicas tales como hematomas, equimosis y epistaxis. Se han reportado sangrados peri y postoperatorios (Léase: Advertencias y Precauciones de empleo). Hemorragia intracerebral, hematuria y hemorragia conjuntival.

- *Trastornos gastrointestinales.*

La diarrea fue la reacción más comúnmente reportada seguida en frecuencia por las náuseas. La diarrea es generalmente moderada y transitoria y ocurre principalmente dentro de los tres primeros meses de tratamiento. Estas manifestaciones habitualmente se resuelven en 1 a 2 semanas sin suspensión del tratamiento. Se han comunicado casos muy raros de diarrea severa con colitis (incluyendo colitis linfocítica). Si la diarrea es severa y persistente debe discontinuarse el tratamiento. Úlcera gastroduodenal.

- *Trastornos de piel y tejido celular subcutáneo*

Se ha reportado rash cutáneo, particularmente maculopapular o urticariano, a menudo acompañado de prurito. En general el rash cutáneo aparece durante los tres primeros tres meses de tratamiento y en promedio, al cabo de 11 días de tratamiento. Si el tratamiento es interrumpido, los síntomas desaparecen en pocos días. El rash puede ser generalizado. Se han reportado muy raros casos de eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y síndrome de Lyell. Dermatitis exfoliativa.

- *Trastornos hepato biliares.*

El tratamiento con ticlopidina se ha acompañado por aumento en las enzimas hepáticas. Aumento (aislado o no) de fosfatasa alcalina y transaminasas (con un incremento mayor a dos veces el límite superior normal) Asimismo el tratamiento con ticlopidina se ha visto acompañado de aumento menor de bilirrubina.

Raros: hepatitis (citolítica y/o colestásica) en el curso de los primeros meses de tratamiento. En general, su evolución fue favorable después de interrumpir el tratamiento. Sin embargo han sido reportados casos muy raros con desenlace fatal. Se han reportado casos de hepatitis fulminante.

- *Trastornos del sistema inmune*

Muy raros: reacciones inmunológicas con diferentes manifestaciones, como ejemplo: reacciones alérgicas, anafilaxia, edema de Quincke, artralgia, vasculitis, síndrome lúpico, nefropatía por hipersensibilidad que a veces resulta en falla renal, neumopatía alérgica, eosinofilia.

Desconocidos: reacción alérgica de hipersensibilidad cruzada con otras tienopiridinas (como clopidogrel, prasugrel) (Léase Precauciones).

- *Trastornos generales y relacionados con el sitio de administración*

Muy raros: casos de fiebre aislada.

- *Otras alteraciones de laboratorio*

Lípidos sanguíneos: la administración crónica de ticlopidina se ha asociado con aumento en los niveles de colesterol y triglicéridos; los niveles séricos de HDL-C, LDL-C, VLDL-C y triglicéridos pueden aumentar en 8 a 10% después de uno a cuatro meses de tratamiento. No se han evidenciado elevaciones posteriores con la continuación del tratamiento. Las relaciones de las subfracciones lipoproteicas (en particular la relación entre HDL y LDL) se mantienen sin cambios. Los datos de los estudios clínicos han

Última Revisión: CCDS_V12_Ticlid_PI_sav008_Oct15 - Aprobado por Disposición N°.....

Página 7 de 8

VP

Sanofi Aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

Sanofi Aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Bain: Buenos Aires - M.N. 16.040
Calle de la Libertad 1000



0199



demostrado que este efecto no dependía de la edad, del sexo, del consumo de alcohol o diabetes y no tenía consecuencias sobre el riesgo cardiovascular.

SOBREDOSIFICACIÓN

Sobre la base de sus propiedades farmacodinámicas es posible esperar mayor riesgo de sangrado.

En la eventualidad de una sobredosis se requiere vigilancia cuidadosa de los parámetros vitales y la hemostasia (tiempo de sangría); proceder a un lavado gástrico y aplicar medidas generales de apoyo.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: 0800 444 8694 / (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

PRESENTACION

Envases con 20 y 60 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura menor a 25 °C y protegido de la humedad.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE. **EL MEDICAMENTO VENCE EL ÚLTIMO DÍA DEL MES QUE SE INDICA EN EL ENVASE.**

NO UTILIZAR SI LA LÁMINA QUE PROTEGE LOS COMPRIMIDOS NO ESTÁ INTACTA.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado en sanofi-aventis S.A., Ctra. C-35 (La Batlloria-Hostalric) Km 63,09 17404 Riells i Viabrea (Girona) ESPAÑA

Acondicionado en Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, ARGENTINA.

sanofi-aventis Argentina S.A.

Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel: (011) 4732 5000.

www.sanofi.com.ar

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 37.288

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar. Farmacéutica y Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas.

http://anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V12 TICLID_PI_sav008/Oct15 – Aprobado por Disposición N°.....

Última Revisión: CCDS_V12_Ticlid_PI_sav008_Oct15 - Aprobado por Disposición N°.....

Página 8 de 8

UP
sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica