



cloridrato de ticlopidina *Medley*

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 250 mg.
Embalagens com 20 e 30 comprimidos revestidos.

USO ADULTO
USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

cloridrato de ticlopidina 250 mg
excipiente q.s.p. 1 comprimido revestido
(ácido cítrico, ácido esteárico, amido, celulose microcristalina, estearato de magnésio, lactose monohidratada, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco e povidona).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

• **Ação esperada do medicamento:** o cloridrato de ticlopidina é prescrito pelo médico para evitar a formação de trombos (coágulos), prevenindo assim a ocorrência de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico ("derrame") ou outras doenças decorrentes da obstrução dos vasos sanguíneos, em pacientes que já tenham antecedentes dessas doenças.

• **Cuidados de armazenamento:** conservar o produto em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da umidade.

• **Prazo de validade:** 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto. Não utilize o medicamento se o prazo de validade estiver vencido. Pode ser prejudicial à sua saúde.

• **Gravidez e amamentação:** apenas o médico pode decidir sobre o uso de cloridrato de ticlopidina durante a gravidez e lactação. Assim, informe imediatamente ao médico se houver suspeita de gravidez, durante ou após o uso da medicação. Informe também ao médico se estiver amamentando.

• **Cuidados de administração:** siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Recomenda-se administrar o cloridrato de ticlopidina durante as refeições.

• **Interrupção do tratamento:** não interrompa o tratamento nem troque de medicação sem o conhecimento do seu médico, pois isto poderá prejudicar o tratamento de sua doença.

• **Reações adversas:** informe imediatamente seu médico o aparecimento de reações desagradáveis com o uso de cloridrato de ticlopidina, em especial casos de dor abdominal, dispênia (azia), gastrite, prisão de ventre, diarreia, alterações na pele e sangramento, hematomas (manchas roxas), icterícia (pele e olhos amarelados), febre, dor de garganta, feridas na boca, fezes muito claras ou muito escuras, urina escurecida. "TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS."

• **Ingestão concomitante com outras substâncias:** informe seu médico sobre outros medicamentos que estiver tomando, especialmente anticoagulantes, analgésicos e anti-inflamatórios.

• **Contraindicações e Precauções:** este medicamento está contraindicado em pacientes com alergia a ticlopidina ou a qualquer outro componente do produto. Também está contraindicado em pacientes com alterações do sangue, úlcera péptica ou hemorragia cerebral.

O uso de cloridrato de ticlopidina pode causar alterações no sangue (por exemplo, redução de glóbulos brancos ou de plaquetas) e por isso é importante que você siga as instruções do médico de fazer exames de sangue regularmente a cada duas semanas, nos primeiros 3 meses de tratamento. Informe seu médico sobre as doenças que já teve ou que tem atualmente. Informe-o também caso venha a ser submetido a qualquer cirurgia (inclusive dentária) ou seja portador de doença do fígado.

Não deve ser usado durante a gravidez e a lactação.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

"NÃO TOMAR REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE."

INFORMAÇÃO TÉCNICA CARACTERÍSTICAS

O cloridrato de ticlopidina é um antiagregante plaquetário, que produz a inibição da agregação das plaquetas e da liberação de fatores plaquetários; essa inibição é dependente da dose e do tempo de administração e reflete-se por um prolongamento do tempo de sangramento.

A ticlopidina não tem ação significativa *in vitro*, mas apenas *in vivo*; entretanto, não há evidência de metabólito ativo circulante.

O cloridrato de ticlopidina interfere com a agregação plaquetária inibindo a ligação ADP-dependente do fibrinogênio à membrana da plaqueta; sua ação não envolve inibição da ciclo-oxigenase, como ocorre com o ácido acetilsalicílico. O AMP cíclico plaquetário não parece estar envolvido no mecanismo de ação da ticlopidina. O tempo de sangramento medido pelo método de Ivy, com manguito sob pressão de 40 mmHg, alcança mais de duas vezes os valores iniciais, ao passo que essa medida sem manguito não aumenta substancialmente. Após a suspensão do tratamento, o tempo de sangramento e outros testes da função plaquetária voltam aos valores normais dentro de uma semana, na maioria dos pacientes.

O efeito antiagregante plaquetário pode ser observado após dois dias do início da administração de cloridrato de ticlopidina, na dose de 250 mg duas vezes ao dia. O efeito máximo é alcançado após 5 a 8 dias de tratamento com a referida dose.

Em doses terapêuticas, o cloridrato de ticlopidina inibe 50 a 70% da agregação plaquetária induzida pelo ADP (2,5 micromol/L). Doses menores correspondem a um menor efeito antiagregante.

Em um estudo comparativo com o ácido acetilsalicílico realizado nos Estados Unidos, mais de 3000 pacientes que haviam experimentado ataque isquêmico transitório cerebral ou acidente vascular cerebral (AVC) menor foram tratados e controlados por um período médio de 3 anos. Os resultados mostram que o cloridrato de ticlopidina reduziu em 48% o risco de AVC fatal ou não fatal no primeiro ano, em comparação ao ácido acetilsalicílico. Essa redução de risco ao longo do estudo foi de 27%, valor ainda estatisticamente significativo. Outro estudo comparando ticlopidina e placebo em 1073 pacientes com AVC isquêmico prévio demonstrou clara superioridade da ticlopidina na redução do risco de novo AVC; essa redução foi de 33% no primeiro ano de tratamento. Um terceiro estudo multicêntrico em 687 pacientes com claudicação intermitente mostrou que a ticlopidina foi significativamente superior ao placebo na redução da mortalidade (29%) e de eventos cardíaco ou cerebrovasculares (41%).

A absorção da ticlopidina é rápida, após administração por via oral de dose única, valores plasmáticos máximos são alcançados em cerca de 2 horas. A absorção é praticamente completa, e a biodisponibilidade do cloridrato de ticlopidina é aumentada quando o medicamento é administrado após as refeições.

Concentrações plasmáticas de equilíbrio são alcançadas 7 a 10 dias após administração de 250 mg duas vezes ao dia. A meia-vida média de eliminação terminal após o equilíbrio plasmático é de cerca de 30 a 50 horas. Entretanto, a inibição da agregação plaquetária não está correlacionada às concentrações plasmáticas. A ticlopidina é largamente metabolizada no fígado. Após administração oral do medicamento marcado radioativamente, 50 a 60% da radioatividade são detectados na urina e o restante nas fezes.

INDICAÇÕES

• Redução do risco de acidente vascular cerebral primário ou recorrente, em pacientes com história de pelo menos um dos seguintes eventos: AVC isquêmico completo, AVC menor, déficit neurológico isquêmico reversível ou ataque isquêmico transitório (inclusive amaurose monocular transitória).

• Prevenção de acidentes isquêmicos extensos, especialmente coronarianos, em pacientes com arteriosclerose ocliterante crônica dos membros inferiores, com sintomas de claudicação intermitente.

• Prevenção e correção dos distúrbios plaquetários induzidos por circuitos extracorpóreos:

- cirurgia com circulação extracorpórea;
- hemodíalise crônica.

• Prevenção de oclusões subagudas após implantação de "stent" coronariano.

CONTRAINDICAÇÕES

• Diáteses hemorrágicas.

• Lesões orgânicas suscetíveis de sangramento, por exemplo, úlcera gastroduodenal em atividade, AVC hemorrágico em fase aguda.

• Hemopatias com aumento do tempo de sangramento.

• Antecedentes de alergia a ticlopidina

• Antecedentes de leucopenia, trombocitopenia ou agranulocitose.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Foram observados efeitos adversos hematológicos e hemorrágicos, com consequências usualmente graves e às vezes fatais (ver **Reações Adversas**).

Tais efeitos graves podem estar associados a:

- monitorização inadequada, diagnóstico tardio e medidas terapêuticas inadequadas quanto aos efeitos adversos;

- administração concomitante de anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários tais como ácido acetilsalicílico ou AINEs. Entretanto, no caso de implantação de "stent", a ticlopidina pode ser associada ao ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg diários) durante cerca de 1 mês.

• Controle hematológico

Durante os primeiros 3 meses de tratamento com cloridrato de ticlopidina o paciente deve realizar hemograma completo (inclusive contagem de plaquetas) a partir do início do tratamento e a intervalos de 2 semanas durante os 3 primeiros meses, e no decorrer de 15 dias após a descontinuação do cloridrato de ticlopidina, caso o tratamento seja interrompido antes de 3 meses. Em caso de neutropenia (menos de 1.500 neutrófilos/mm³) ou de trombocitopenia (menos de 100.000 plaquetas/mm³) o tratamento deve ser suspenso e os parâmetros hematológicos controlados até o seu retorno a valores normais.

• Controle clínico

Todos os pacientes devem ser cuidadosamente acompanhados quanto a sinais e sintomas de reações adversas, especialmente nos 3 primeiros meses de tratamento. Os pacientes devem ser instruídos sobre sinais e sintomas possivelmente relacionados a neutropenia (febre, dor de garganta, ulcerações na mucosa oral), a trombocitopenia ou alteração da hemostasia (sangramento prolongado ou inusitado, equimoses, púrpura, fezes escuras) ou a icterícia (pele e conjuntivas amareladas, urina escura, fezes claras, etc.).

Os pacientes devem ser avisados para suspender o tratamento e procurar imediatamente o médico, caso surja algum destes sintomas.

A decisão de reiniciar o tratamento dependerá do resultado dos exames clínicos e laboratoriais. O diagnóstico clínico de púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) caracteriza-se pela presença de trombocitopenia, anemia hemolítica, sintomas neurológicos, disfunção renal e febre. O início pode ser súbito. Na maioria dos casos, a PTT foi detectada nas primeiras 8 semanas de tratamento. Tendo em vista o risco de óbito, sugere-se aconselhamento por equipe de especialistas em caso de suspeita de PTT. O tratamento com plasmaférese pode melhorar o prognóstico.

• Hemostasia

O uso do cloridrato de ticlopidina deve ser feito com prudência em pacientes com risco aumentado de sangramento. Em princípio a ticlopidina não deve ser associada à heparina, anticoagulantes orais, a antiagregantes plaquetários (ver **Interações Medicamentosas**). No caso excepcional de tratamento concomitante, o controle clínico e hematológico deverá ser cuidadoso, incluindo determinações do tempo de sangramento.

000206338





Em caso de intervenção cirúrgica eletiva, sempre que possível o tratamento com a ticlopidina deve ser suspenso pelo menos 10 dias antes da cirurgia.

Em situação de emergência cirúrgica o risco de hemorragia e de tempo de sangramento prolongado pode ser diminuído pelas seguintes medidas, isoladas ou combinadas: administração de 0,5 a 1 mg/kg de metilprednisolona I.V., que pode ser repetida; desmopressina na dose de 0,2 a 0,4 mcg/kg I.V.; administração de concentrado de plaquetas.

Sendo cloridrato de ticlopidina extensamente metabolizado no fígado, ele deve ser usado com cuidado na insuficiência hepática, suspendendo-se o tratamento em caso de hepatite ou icterícia.

Uso Durante a Gravidez e Lactação

A incidência da ticlopidina durante a gravidez e o aleitamento, ainda não foi determinada. Estudos em ratos mostram que o medicamento é excretado no leite. A não ser em casos de indicação estrita, o cloridrato de ticlopidina não deverá ser administrado a grávidas e lactantes.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações que aumentam o risco hemorrágico:

• anti-inflamatórios não-hormonais

Aumento de risco hemorrágico pelo aumento da atividade antiagregante plaquetária e do efeito dos AINEs sobre a mucosa gastroduodenal. Caso o uso de anti-inflamatórios seja imprescindível ao paciente, deve-se proceder cuidadoso controle clínico e laboratorial.

• antiagregantes plaquetários

Efeito sinérgico podendo aumentar o risco hemorrágico. Se a associação não puder ser evitada, é necessário um estrito controle clínico e laboratorial do paciente.

• anticoagulantes orais

Aumento do risco hemorrágico pela combinação da ação anticoagulante com a atividade antiplaquetária da ticlopidina. Em caso de associação é necessário estrito controle clínico e laboratorial (inclusive INR).

• heparinas

Aumento do risco hemorrágico. Caso a associação tenha que ser prescrita, o paciente deve merecer cuidadoso controle clínico e laboratorial (inclusive APTT).

• derivados salicilados (inclusive ácido acetilsalicílico), via sistêmica

Aumento de risco hemorrágico pela somação do efeito antiplaquetário e da ação lesiva dos derivados salicilados sobre a mucosa gastroduodenal. É necessário um estrito controle clínico e laboratorial do paciente.

Associações que exigem precauções especiais:

• teofilina

Possibilidade de aumento dos níveis de teofilina, em vista da redução da depuração plasmática desta última. Controle clínico estrito e, se necessário, determinações do nível plasmático da teofilina. Adaptar a dose de teofilina durante e após o tratamento com a ticlopidina.

• digoxina

Possibilidade de redução (aproximadamente 15%) do nível plasmático de digoxina, sem contudo afetar sua eficácia terapêutica.

• fenobarbital

Estudos em voluntários saudáveis não mostraram efeito de administração crônica do fenobarbital sobre a ação antiplaquetária da ticlopidina.

• fenitoína

Estudos *in vitro* mostram que a ticlopidina não altera a ligação da fenitoína às proteínas plasmáticas. Entretanto, não foram feitos estudos *in vivo*. A administração conjunta deve ser feita com cautela, e o nível sérico de fenitoína deve ser medido, ao se iniciar ou descontinuar a ticlopidina.

• outros medicamentos

O cloridrato de ticlopidina foi utilizado concomitantemente com beta-bloqueadores, antagonistas dos canais de cálcio e diuréticos, sem que fosse observada nenhuma interação adversa clinicamente significativa.

Estudos *in vitro* indicam que a ticlopidina se liga às proteínas plasmáticas (98%) de modo reversível, sem contudo promover liberação do propranolol ligado às proteínas plasmáticas. Em ocasiões muito raras, foi relatada redução dos níveis sanguíneos da ciclosporina. Portanto, os níveis de ciclosporina devem ser monitorizados se houver co-administração com ticlopidina.

REAÇÕES ADVERSAS

• Hematológicas

Em dois estudos clínicos de larga escala que incluíram 2048 pacientes com afecções cerebrovasculares tratados com cloridrato de ticlopidina, o cuidadoso controle dos parâmetros hematológicos revelou incidência de 2,4% de neutropenia, sendo 0,8% de casos severos (menos de 450 neutrófilos/mm³). Nesses estudos, assim como na grande maioria de relatos de vigilância farmacológica, a ocorrência de neutropenia grave ou de agranulocitose (menos de 300 neutrófilos/mm³) manifestou-se em geral nos primeiros 3 meses de tratamento e nem sempre foi acompanhada por sinais de infecção ou outros sintomas clínicos típicos, enfatizando a necessidade de controle do hemograma. A medula óssea revelou redução dos precursores mielóides.

Há referência de casos raros de aplasia medular ou pancitopenia em pacientes tratados com ticlopidina, assim como de trombocitopenia isolada. Foi relatada ocorrência rara de púrpura trombocitopênica trombótica (ver **Precauções e Advertências**).

• Hemorrágicas

Podem ocorrer manifestações hemorrágicas durante o tratamento, principalmente hematoma ou equimose e epistaxe. Foram relatados casos de hemorragia pré ou pós-operatória (ver **Precauções e Advertências**).

• Gastrointestinais

A ticlopidina pode provocar sintomas gastrointestinais, especialmente diarreia e náusea. A diarreia é usualmente leve e transitória, ocorrendo durante os primeiros 3 meses de tratamento. Geralmente essas manifestações regredem em 1 a 2 semanas, mesmo na vigência do tratamento, e este só deve ser suspenso em caso de sintomas intensos e persistentes. Foram relatados muito raramente casos de diarreia grave com colite.

• Dermatológicas

Foram descritos casos de erupções cutâneas, maculopapulares ou urticariformes, frequentemente com prurido. Tais manifestações aparecem em geral nos primeiros 3 meses de tratamento (tempo médio de início: 11 dias), e podem ser generalizadas. Com a suspensão do tratamento as reações cutâneas regredem em poucos dias.

• Hepáticas

Foram relatados raros casos de hepatite e icterícia colestática nos primeiros 3 meses de

tratamento. A evolução foi em geral favorável após suspensão do tratamento.

• Outras reações

Foram relatados casos muito raros de reações imunológicas com diferentes manifestações, tais como vasculite, síndrome lúpica, edema de Quincke e nefropatia por hipersensibilidade.

Alterações laboratoriais

• Hematológicas

Neutropenia e, mais raramente, pancitopenia, assim como trombocitopenia isolada ou excepcionalmente associada a anemia hemolítica, foram descritas durante o tratamento com a ticlopidina.

• Hepáticas

O uso de ticlopidina pode ser acompanhado de elevação isolada ou associada da fosfatase alcalina, transaminases (mais que 2 vezes o limite de normalidade) e bilirrubina (pequeno aumento).

• Colesterol

Tratamento crônico com ticlopidina pode estar associado a aumento de colesterol e triglicerídeos séricos. Os níveis de HDL-C, LDL-C, VLDL-C e triglicerídeos podem aumentar de 8 a 10% após 1 a 4 meses de tratamento, sem progressão posterior com a continuação da terapia. As relações das sub-frações lipoproteicas (especialmente a relação HDL-LDL) permanecem inalteradas.

Resultados de ensaios clínicos demonstram que esse efeito é independente da idade, sexo, ingestão de álcool ou diabetes, e não tem influência sobre o risco cardiovascular.

POSOLOGIA

Adultos: a posologia usual é de 2 comprimidos de cloridrato de ticlopidina ao dia, durante as refeições.

Crianças: não indicado.

SUPERDOSAGEM

Com base em estudos em animais, pode-se prever intolerância gastrointestinal acentuada. Em caso de superdosagem acidental, recomenda-se a indução de vômitos, lavagem gástrica e medidas gerais de suporte.

PACIENTES IDOSOS

Os principais estudos clínicos incluíram uma amostragem com idade média de 64 anos. A farmacocinética da ticlopidina é modificada em pacientes idosos, mas as atividades farmacológicas e terapêuticas de doses de 500 mg/dia não são afetadas pela idade do paciente.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Data de fabricação, prazo de validade e nº do lote: vide cartucho.

Farm. Resp.: Dra. Miriam Onoda Fujisawa - CRF-SP nº 10.640

IMS - 1.0181.0559

Medley.

Medley Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Macedo Costa, 55 - Campinas - SP

CNPJ 50.929.710/0001-79

Indústria Brasileira



Serviço de

Informações Medley

0800 7298000

www.medley.com.br

000206338

