cloridrato de ticlopidina

Medicamento genérico
Lei nº 9.787, de 1999

250 mg
Comprimidos revestidos

USO ORAL

USO ADULTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos de 250 mg. Embalagem contendo 30 comprimidos revestidos.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de cloridrato de ticlopidina contém:
cloridrato de ticlopidina .....250 mg
Excipientes: ácido cítrico, celulose microcristalina, amido, povidona, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio.

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 sangüíneos, em pacientes que já tenham antecedentes dessas doenças.
O início da ação antiplaquetária ocorre após 6 horas da administração oral.

Cuidados de armazenamento

O medicamento deve ser armazenado na embalagem original até sua total utilização. Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação. Não devem ser utilizados medicamentos fora do prazo de validade, pois podem trazer prejuízos à saúde.

Gravidez e lactação

Apenas o médico pode decidir sobre o uso de cloridrato de ticlopidina durante a gravidez e lactação. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término. Informar ao médico se está amamentando.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

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 no 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 seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. Casos de dor abdominal, dispepsia (azia), gastrite, prisão de ventre, diarréia, 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 antiinflamatórios.

Contra-indicações e precauções

O medicamento está contra-indicado em pacientes com alergia ao cloridrato de ticlopidina ou a qualquer outro componente da formulação. Também está contra-indicado em pacientes com alterações no sangue, úlcera péptica ou hemorragia cerebral.
O uso do 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 quanto a 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 hepática.
O medicamento deve ser utilizado com cautela em pacientes com predisposição a sangramentos, pacientes fazendo uso de anticoagulantes orais e antiinflamatórios não-esteróidais.
Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS

Propriedades farmacológicas

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.
O cloridrato de 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 do 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.

Propriedades farmacocinéticas

A absorção do cloridrato de ticlopidina é rápida, após administração por via oral de dose única padrão, e 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.
O cloridrato de ticlopidina tem ligação de 98% às proteínas plasmáticas.
Concentrações plasmáticas de equilíbrio são alcançadas de 7 a 10 dias após a 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 a administração oral do medicamento marcado radiativamente, 50 a 60% da radioatividade são detectados na urina e o restante nas fezes.

INDICAÇÕES

Redução de 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 obliterante crônica dos membros inferiores, com sintomas de claudicação intermitente.
Prevenção e correção dos distúrbios plaquetários induzidos por circuitos extracorpóreos.
Cirurgia com circulação extracorpórea.
Hemodiálise crônica.
Prevenção de oclusões subagudas após implantação de "stent" coronariano.

CONTRA-INDICAÇÕES

- **Diástases hemorrágicas.**
- **Lesões orgânicas suscetíveis de sangramento como, por exemplo, úlcera gastroduodenal em atividade, AVC hemorrágico em fase aguda.**
- **Hemopatias com aumento do tempo de sangramento.**
- **Antecedentes de alergia ao cloridrato de ticlopidina ou outros componentes da formulação.**
- **Antecedentes de leucopenia, trombocitopenia ou agranulocitose.**

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Foram observados efeitos hematológicos e hemorrágicos, que podem ser graves e com conseqüências às vezes fatais.
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 antiinflamatórios não-esteroidais.**

- Controle hematológico

Durante o 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 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 à neutropenia (febre, dor de

PH 1904 - BU 01 - SAP 4068902(A) 09/11

garganta, ulcerações na mucosa oral), trombocitopenia ou alteração de 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 prontamente o médico, caso surjam alguns 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 hemofílica, 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, o cloridrato de ticlopidina não deve ser associado a heparinas, anticoagulantes orais ou antiagregantes plaquetários. No caso excepcional de tratamento concomitante, o controle clínico e hema–tológico deverá ser cuidadoso, incluindo determinações do tempo de sangramento. Em caso de intervenção cirúrgica eletiva, sempre que possível, o tratamento com o cloridrato de 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 IV (que pode ser repetida); desmopressina na dose de 0,2 a 0,4 mcg/kg IV; administração de concentrado de plaquetas.

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Categoria de risco na gravidez: B.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

A inocuidade do cloridrato de ticlopidina durante a gravidez e o aleitamento ainda não foi determinada. Estudos em ratas mostraram 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:

- *Antiinflamatórios não-hormonais:* aumento de risco hemorrágico pelo aumento da atividade antiagregante plaquetária e do efeito dos AINH sobre a mucosa gastroduodenal. Caso o uso de antiinflamatórios 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, o paciente deve ter cuidadoso controle clínico e laboratorial.
- *Anticoagulantes orais:* aumento do risco hemorrágico pela combinação da ação anticoagulante com a atividade antiplaquetária do cloridrato de 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 TTPA).
- *Derivados salicilados (inclusive ácido acetilsalicílico), via sistêmica:* aumento de risco hemorrágico pela somação do efeito plaquetário 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 o cloridrato de ticlopidina.
- *Digoxina:* possibilidade de redução (aproximadamente 15%) do nível plasmático de digoxina, sem, contudo, afetar sua eficácia terapêutica.
- *Fenobarbital:* estudos em voluntários sadios não mostraram efeito de administração crônica do fenobarbital sobre a ação antiplaquetária do cloridrato de ticlopidina.
- *Fenitoína:* o cloridrato de ticlopidina aumenta os níveis séricos de fenitoína, podendo levar à toxicidade.

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 o cloridrato de ticlopidina se liga às proteínas plasmáticas (98%) de modo reversível, sem, contudo, promover liberação do propranolol ligado às proteínas plasmáticas.

Em ocasiões muitos raras, foi relatada a redução dos níveis sangüíneos da ciclosporina. Portanto, os níveis de ciclosporina devem ser monitorizados se houver co-administração com o cloridrato de ticlopidina.

REAÇÕES ADVERSAS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS

- ***Hematológicas:*** **em dois estudos clínicos de larga escala que incluíram 2.048 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 de outros sintomas clínicos típicos, enfatizando a necessidade de controle de hemograma. A medula óssea revelou redução dos precursores mielóides. Há referência de casos raros de aplasia medular ou pancitopenia em pacientes tratados com cloridrato de ticlopidina, assim como de trombocitopenia isolada. Foi relatada ocorrência rara de púrpura trombocitopênica trombótica.**
- ***Hemorrágicas:*** **podem ocorrer manifestações hemorrágicas durante o tratamento, principalmente hematoma ou equimose e epistaxe. Foram relatados casos de hemorragia per ou pós-operatória.**
- ***Gastrintestinais:*** **o cloridrato de ticlopidina pode provocar sintomas gastrintestinais, especialmente diarréia e náusea. A diarréia é usualmente leve e transitória, ocorrendo durante os primeiros 3 meses de tratamento. Geralmente essas manifestações regridem 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 diarréia grave com colite.**
- ***Dermatológicas:*** **foram descritos casos de erupções cutâneas, maculopapulares ou urticariformes, freqüentemente 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 regridem 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 a descontinuação 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 de exames laboratoriais

- ***Hematológicas*****: neutropenia e, mais raramente, pancitopenia, assim como trombocitopenia isolada ou excepcionalmente associada à anemia hemolítica, foram descritas durante o tratamento com cloridrato de ticlopidina.**
- ***Hepáticas:*** **o uso do cloridrato de ticlopidina pode ser acompanhado de elevação isolada ou associada de fosfatase alcalina, transaminases (mais que 2 vezes o limite de normalidade) e bilirrubina (pequeno aumento).**
- ***Colesterol:*** **tratamento crônico com cloridrato de 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 ulterior com a continuação da terapia. As relações das sub-frações lipoprotéicas (especialmente a relação HDL-LDL) permanecem inalteradas. Resultados de ensaios clínicos demonstram que esse efeito é independente da idade, sexo, ingestão de álcool ou *diabetis mellitus*, 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.

SUPERDOSAGEM

Com base em estudos em animais, pode-se prever intolerância gastrintestinal acentuada. Em caso de superdosagem acidental, recomenda-se êmese provocada, lavagem gástrica e medidas gerais de suporte.

PACIENTES IDOSOS

Os principais estudos clínicos incluíram uma amostragem com idade média de 64 anos. A farmacocinética do cloridrato de 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

MS - 1.1213.0225

Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães - CRF-SP nº 12.449

BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA.

Av. das Nações Unidas, 22.428

São Paulo - SP

CNPJ 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira

Número de Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho.

CAC Central de atendimento a clientes
0800 701 6900
cac@ache.com.br
8:00 h às 18:00 h (seg. a sex.)

PH 1904 - BU 01 - SAP 4068902(A) 09/11

Impressão: Pantone Black
Finalização: Aberta