

MODELO DE TEXTO DE BULA

TICLID®

cloridrato de ticlopidina

Forma farmacêutica e apresentação

Cartucho contendo 20 comprimidos revestidos

Via oral

USO ADULTO

Composição

Cada comprimido revestido contém:

cloridrato de ticlopidina	250 mg
excipientes q.s.p.	1 comprimido

Contém: amido, ácido cítrico, povidona, celulose microcristalina, ácido esteárico, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

TICLID® é um medicamento que possui em sua fórmula uma substância chamada ticlopidina. TICLID® é prescrito pelo médico para evitar a formação de trombos (coágulos), prevenindo assim a ocorrência de infarto do miocárdio, obstrução em um vaso sanguíneo no cérebro (acidente vascular cerebral isquêmico) ou outras doenças decorrentes da obstrução dos vasos sanguíneos por trombose.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

Este medicamento foi indicado para:

- Redução do risco de acidente vascular cerebral (AVC) 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 (suprimento sanguíneo insuficiente durante a atividade muscular).
- Prevenção e correção dos distúrbios plaquetários induzidos por circuitos extracorpóreos:
 - cirurgia com circulação extracorpórea
 - hemodiálise crônica
- Prevenção de oclusões subagudas após implante de “stent” coronariano.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve utilizar TICLID® nos casos de hipersensibilidade a ticlopidina ou a qualquer outro componente da fórmula, problemas relacionados a alterações no sangue (como redução de glóbulos brancos ou de plaquetas), síndromes com tendência a hemorragia por deficiência na coagulação, lesões orgânicas susceptíveis a sangramento como: úlcera do

estômago e hemorragia cerebral.

Este medicamento é contra-indicado na faixa etária pediátrica.

ADVERTÊNCIAS

Você deve seguir as orientações de seu médico e fazer exames de sangue regularmente a cada duas semanas, nos primeiros três 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.

Foram observados efeitos adversos hematológicos e hemorrágicos, com conseqüências 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 antiinflamatórios. 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, conforme orientação do seu médico.

Risco de uso por via de administração não recomendada

Não há estudos dos efeitos de TICLID[®] administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral.

Gravidez e amamentação

A segurança de ticlopidina em mulheres grávidas não foi estabelecida. TICLID[®] não deve ser usado por mulheres grávidas a menos que seja absolutamente necessário.

Estudos em ratas mostram que a ticlopidina é excretada no leite. A segurança da ticlopidina em lactantes não foi estabelecida. A não ser em casos de indicação estrita, TICLID[®] não deverá ser administrado a lactantes.

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

INFORME AO MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

PRECAUÇÕES:

• Controle hematológico

Durante os primeiros três meses de tratamento com TICLID[®] o paciente deve realizar exame de sangue completo (inclusive contagem de plaquetas) a partir do início do tratamento e a intervalos de duas semanas durante os três primeiros meses, e no decorrer de 15 dias após a suspensão do TICLID[®], caso o tratamento seja interrompido antes de três meses. Caso a quantidade de neutrófilos ou plaquetas esteja abaixo do normal (menos de 1500 neutrófilos/mm³ ou menos de 100.000 plaquetas/mm³) o tratamento deve ser suspenso e os

parâmetros hematológicos controlados até o seu retorno aos valores normais.

- **Controle clínico**

Todos os pacientes devem ser cuidadosamente acompanhados quanto a sinais e sintomas de reações adversas, especialmente nos três primeiros meses de tratamento. Os pacientes devem ser instruídos sobre sinais e sintomas possivelmente relacionados à quantidade de neutrófilos abaixo do normal (febre, dor de garganta, ulcerações na mucosa oral), a trombocitopenia (quantidade de plaquetas abaixo do normal) ou alteração da hemostasia (sangramento prolongado ou inusitado, equimoses, púrpura, fezes escuras) e hepatite (incluindo icterícia, urina escura e fezes claras).

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, laboratoriais e da avaliação do médico.

- **Hemostasia**

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

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 TICLID[®] extensamente metabolizado no fígado, ele deve ser usado com cuidado nos pacientes com insuficiência hepática, suspendendo-se o tratamento em caso de hepatite ou icterícia.

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 500mg/dia não são afetadas pela idade do paciente.

Crianças

O medicamento não é indicado para essa faixa etária.

Restrições a grupos de risco

TICLID[®] deve ser utilizado com cautela e a critério médico por pacientes com disfunção dos rins e/ou do fígado.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) causam um aumento do risco hemorrágico pelo aumento da atividade antiagregante plaquetária e do efeito dos AINEs sobre a mucosa gastroduodenal. O uso concomitante só deve ocorrer com orientação do médico ou cirurgião-dentista (caso o uso de antiinflamatórios seja imprescindível ao paciente, deve-se proceder cuidadoso controle clínico e laboratorial).

O uso concomitante com antiagregantes plaquetários, anticoagulantes orais, heparinas,

derivados salicilados (inclusive ácido acetilsalicílico), teofilina, digoxina, fenobarbital, fenitoína e ciclosporina só deve ocorrer com prescrição médica.

Alimentos

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de alimentos na ação de TICLID®.

Testes laboratoriais

Existe a possibilidade da ocorrência de alterações laboratoriais com o uso de TICLID®. Por isso, recomenda-se monitoramento médico.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Os comprimidos devem ser ingeridos sem mastigar, com líquido suficiente. Siga sempre a orientação de seu médico.

POSOLOGIA

Adultos:

A posologia usual é de 2 comprimidos de TICLID® ao dia, durante as refeições.

SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.

NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

ASPECTO FÍSICO

TICLID® é apresentado sob a forma de comprimidos revestidos redondos de cor branca a levemente creme.

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

Ver item ASPECTO FÍSICO.

QUAIS AS REAÇÕES ADVERSAS QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

• **Sangue e sistema linfático**

Comuns: foi reportado neutropenia (quantidade de neutrófilos abaixo do normal) incluindo neutropenia severa.

A maioria dos casos de neutropenia severa ou agranulocitose (falta ou número insuficiente de neutrófilos, basófilos e eosinófilos) manifestou-se nos primeiros três meses de tratamento com ticlopidina (necessária monitorização das células sanguíneas). A medula óssea revelou redução dos precursores mielóides.

Há referência de casos raros de aplasia medular ou pancitopenia em pacientes tratados com ticlopidina.

Incomuns: casos de trombocitopenia (número de plaquetas abaixo do normal) isolada ou excepcionalmente acompanhada de anemia hemolítica foram reportadas durante tratamento com ticlopidina.

Foi relatada ocorrência rara de púrpura trombocitopênica trombótica (ver item Advertências).

- **Vasculares**

Complicações hemorrágicas, principalmente hematoma ou equimose e epistaxe (sangramento do nariz) podem ocorrer durante o tratamento. Foram relatados casos de hemorragia pré e pós-operatória (ver item Advertências).

- **Gastrintestinais**

Diarréia foi a reação mais comumente relatada seguida em freqüência, pela náusea. A diarréia é usualmente leve e transitória, ocorrendo principalmente durante os primeiros três meses de tratamento. Geralmente essas manifestações regredem em 1 a 2 semanas, mesmo na vigência do tratamento. Foram relatados muito raramente casos de diarréia grave com colite (incluindo colite linfocítica). Se o efeito for severo e persistente, o tratamento deve ser descontinuado.

- **Pele e tecidos subcutâneos**

Foram descritos casos de erupções cutâneas, particularmente maculopapulares ou urticariformes, freqüentemente acompanhados com prurido (coceira). Tais manifestações aparecem em geral nos primeiros três 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. Estas manifestações cutâneas podem ser generalizadas. Têm sido relatados raros casos de eritema multiforme, Síndrome de Stevens Johnson e Síndrome de Lyell.

- **Hepato-biliares**

O tratamento com ticlopidina foi acompanhado do aumento das enzimas hepáticas. O aumento (isolado ou não) de fosfatases alcalinas e transaminases (incidência maior que duas vezes o limite normal) foi observada em ambos os grupos (ticlopidina e placebo). O tratamento com ticlopidina também foi acompanhado de pequena elevação de bilirrubina. Foram relatados raros casos de hepatite (citólítica e colestática) nos primeiros três meses de tratamento. A evolução foi em geral favorável após suspensão do tratamento. No entanto foram relatados casos raríssimos de óbito. Casos de hepatite fulminante também foram reportados.

- **Sistema imune**

Foram relatados casos muito raros de reações imunológicas com diferentes manifestações, tais como: reações alérgicas, anafilaxia, artralgia (dor nas articulações), pneumopatia alérgica, vasculite, síndrome lúpica, edema de Quincke (tipo de urticária), nefropatia (lesão ou doença no rim) por hipersensibilidade e eosinofilia.

- **Gerais e do local de administração**

Casos muito raros de febre isolada foi reportada.

Alterações laboratoriais

- **Hematológicas**

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

- **Hepáticas**

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

- **Investigações**

Tratamento crônico com ticlopidina pode estar associado a aumento de colesterol e triglicerídeos séricos.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTES MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Se for ingerida uma quantidade de TICLID[®] muito acima da recomendada, existe o risco de sangramento. Neste caso, deve-se procurar, imediatamente, atendimento médico.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

TICLID[®] deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

TICLID[®] 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.

TICLID[®] 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 mm Hg, 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 TICLID[®], 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 TICLID[®] 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 TICLID[®] 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 cardio ou cerebrovasculares (41%).

Propriedades farmacocinéticas

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

Concentrações plasmáticas de equilíbrio são alcançadas 7 a 10 dias após administração de 250mg duas vezes ao dia. A meia-vida média de eliminação 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.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

“Em pacientes que receberam stent intracoronariano, o uso da ticlopidina e a sua interrupção 14 dias após a colocação do stent está associado a uma menor frequência de trombose no stent e outros eventos adversos.”

Berger PB, et al. Safety and efficacy of ticlopidine for only 2 weeks after successful intracoronary stent placement. *Circulation* 1999 Jan; 99(2): 248-53.

The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) avaliou a eficácia de ticlopidina em pacientes que tiveram um acidente vascular encefálico moderado a severo (74%) ou lacunar (26%) acidente vascular encefálico (AVE) para a redução de incidência de importantes eventos vasculares: AVE, infarto do miocárdio, ou morte vascular. Pacientes com AVE ocorridos de 1 semana aos últimos 4 meses foram randomizados para a dose de 250mg de ticlopidina 2 vezes ao dia comparando com placebo. Um total de 1053 pacientes em 25 centros no Canadá e Estados Unidos foram envolvidos no estudo. De acordo com as análises houve redução relativa de risco de 23,3% de importantes eventos vasculares.

Albers GW, et al. AHA Scientific Statement. Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks: a statement from the Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks, Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999 Nov; 30(11): 2502-11.

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 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

- Diáteses hemorrágicas.
- Lesões orgânicas suscetíveis de sangramento, por exemplo, úlcera gastroduodenal em atividade, AVC hemorrágico em fase aguda.
- Hematopatias com aumento do tempo de sangramento.
- Antecedentes de hipersensibilidade a ticlopidina ou a qualquer outro componente da fórmula.
- Antecedentes de leucopenia, trombocitopenia ou agranulocitose.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Os comprimidos devem ser ingeridos sem mastigar, com líquido suficiente, durante as refeições.

Depois de aberto, TICLID® deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

POSOLOGIA

Adultos:

A posologia usual é de 2 comprimidos de TICLID® ao dia, durante as refeições.

Crianças:

Não indicado.

ADVERTÊNCIAS

Foram observados efeitos adversos hematológicos e hemorrágicos, com conseqüências 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 um mês, conforme orientação do seu médico.

Risco de uso por via de administração não recomendada

Não há estudos dos efeitos de TICLID® administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral.

Gravidez e lactação

A segurança de ticlopidina em mulheres grávidas não foi estabelecida. TICLID® não deve ser usado por mulheres grávidas a menos que seja absolutamente necessário.

Estudos em ratas mostram que a ticlopidina é excretada no leite. A segurança da ticlopidina em lactantes não foi estabelecida. A não ser em casos de indicação estrita, TICLID[®] não deverá ser administrado a lactantes.

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

Categoria de risco na gravidez: categoria B (US FDA Pregnancy Category Definitions)

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

• Controle hematológico

Durante os primeiros três meses de tratamento com TICLID[®] o paciente deve realizar hemograma completo (inclusive contagem de plaquetas) a partir do início do tratamento e a intervalos de duas semanas durante os três primeiros meses, e no decorrer de 15 dias após a suspensão do TICLID[®], caso o tratamento seja interrompido antes de três meses. Em caso de neutropenia (menos de 1500 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 aos valores normais.

• Controle clínico

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

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 acompanhamento por equipe de especialistas em caso de suspeita de PTT. O tratamento com plasmaferese pode melhorar o prognóstico.

• Hemostasia

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

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 TICLID[®] extensamente metabolizado no fígado, ele deve ser usado com cuidado nos pacientes com insuficiência hepática, suspendendo-se o tratamento em caso de hepatite ou

icterícia.

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 500mg/dia não são afetadas pela idade do paciente.

Crianças

Este medicamento não é indicado para crianças.

Outros grupos de risco

Uso em pacientes com disfunção hepática

Como a ticlopidina é extensivamente metabolizada pelo fígado, deve ser utilizada com cuidado em pacientes com disfunção hepática. O tratamento deve ser suspenso e testes da função hepática monitorados se o paciente desenvolver hepatite ou icterícia.

Uso em pacientes com disfunção renal

A experiência em pacientes com disfunção renal, é limitada. Em estudos clínicos controlados, não foram encontrados problemas inesperados em pacientes com disfunção renal leve e não há experiência com ajuste de dose em pacientes com disfunção renal mais severa. No entanto, pode ser necessária a redução da dose de ticlopidina em pacientes com disfunção renal ou ainda, a descontinuação do tratamento se problemas hemorrágicos e hematopoiéticos ocorrerem.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações que aumentam o risco hemorrágico:

- **Antiinflamatórios não esteroidais**

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

- **Antiagregantes plaquetários**

Aumento do risco hemorrágico (aumento da atividade antiagregante plaquetária). 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. Caso esses fármacos sejam necessários, deve-se realizar estrito controle clínico e biológico.

- **Heparinas**

Aumento do risco hemorrágico (combinação da ação anticoagulante com a atividade antiplaquetária). Caso a associação tenha que ser prescrita, o paciente deve merecer cuidadoso controle clínico e biológico (inclusive APTT).

- **Derivados salicilados (inclusive ácido acetilsalicílico), via sistêmica**

Aumento de risco hemorrágico pela soma do efeito antiplaquetário e da ação lesiva dos derivados salicilados sobre a mucosa gastroduodenal. É necessário um estrito controle clínico e laboratorial do paciente. No caso de implante de “stent” ver item Advertências.

Associações que exigem precauções especiais:

- **Teofilina**

Possibilidade de aumento dos níveis plasmáticos de teofilina com risco de superdosagem (diminuição do *clearance* plasmático de teofilina). Deve-se realizar 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%) nos 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 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*. Existem raros relatos de aumento nos níveis de fenitoína e toxicidade de fenitoína quando ticlopidina é co-prescrita. 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 TICLID® foi utilizado concomitantemente com beta-bloqueadores, antagonistas dos canais de cálcio e diuréticos, sem que fosse observada nenhuma interação clinicamente significativa.

Estudos *in vitro* indicam que a ticlopidina se liga às proteínas plasmáticas (98%) de modo reversível, sem, contudo, interagir com a ligação do propranolol (droga que tem alta ligação às proteínas plasmáticas) às mesmas.

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.

Alimentos

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de alimentos na ação de TICLID®.

Testes laboratoriais

Existe a possibilidade da ocorrência de alterações laboratoriais com o uso de TICLID®. Por isso, recomenda-se monitoramento médico (vide Reações Adversas).

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

- **Sangue e sistema linfático**

Em dois estudos clínicos de larga escala conduzidos em 2048 pacientes com ataque isquêmico transitório/acidente vascular cerebral tratados com TICLID[®] (estudos clínicos controlados e multicêntricos CATS e TASS), a contagem de células sanguíneas foi cuidadosamente monitorada.

Comuns: foi reportado neutropenia incluindo neutropenia severa.

A maioria dos casos de neutropenia severa ou agranulocitose manifestou-se nos primeiros três meses de tratamento com ticlopidina (necessária monitorização das células sanguíneas). A medula óssea revelou redução dos precursores mielóides.

Há referência de casos raros de aplasia medular ou pancitopenia em pacientes tratados com ticlopidina.

Incomuns: casos de trombocitopenia isolada ou excepcionalmente acompanhada de anemia hemolítica foram reportadas durante tratamento com ticlopidina.

Foi relatada ocorrência rara de púrpura trombocitopênica trombótica (ver item Advertências).

- **Vasculares**

Complicações hemorrágicas, principalmente hematoma ou equimose e epistaxe podem ocorrer durante o tratamento. Foram relatados casos de hemorragia per ou pós-operatória (ver item Advertências).

- **Gastrointestinais**

Diarréia foi a reação mais comumente relatada seguida em freqüência, pela náusea. A diarréia é usualmente leve e transitória, ocorrendo principalmente durante os primeiros três meses de tratamento. Geralmente essas manifestações regridem em 1 a 2 semanas, mesmo na vigência do tratamento. Foram relatados muito raramente casos de diarréia grave com colite (incluindo colite linfocítica). Se o efeito for severo e persistente, o tratamento deve ser descontinuado.

- **Pele e tecidos subcutâneos**

Foram descritos casos de erupções cutâneas, particularmente maculopapulares ou urticariformes, freqüentemente acompanhados com prurido. Tais manifestações aparecem em geral nos primeiros três 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. Estes rashes cutâneos podem ser generalizados. Têm sido relatados raros casos de eritema multiforme, Síndrome de Stevens Johnson e Síndrome de Lyell.

- **Hepato-biliares**

O tratamento com ticlopidina foi acompanhado do aumento das enzimas hepáticas. O aumento (isolado ou não) de fosfatases alcalinas e transaminases (incidência maior que duas vezes o limite normal) foi observada em ambos os grupos (ticlopidina e placebo). O tratamento com ticlopidina também foi acompanhado de pequena elevação de bilirrubina.

Foram relatados raros casos de hepatite (citólítica e/ou colestática) nos primeiros meses de tratamento. A evolução foi em geral favorável após suspensão do tratamento. No entanto foram relatados casos raríssimos de óbito. Casos de hepatite fulminante também foram reportados.

- **Sistema imune**

Foram relatados casos muito raros de reações imunológicas com diferentes manifestações, tais como: reações alérgicas, anafilaxia, artralgia, pneumopatia alérgica, vasculite, síndrome lúpica, edema de Quincke, nefropatia por hipersensibilidade e eosinofilia.

- **Gerais e do local de administração**

Casos muito raros de febre isolada foi reportada.

Alterações laboratoriais

- **Hematológicas**

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

- **Hepáticas**

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

- **Investigações**

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 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 diabetes, e não tem influência sobre o risco cardiovascular.

SUPERDOSE

O risco de sangramento é esperado, de acordo com as propriedades farmacodinâmicas da ticlopidina. Em caso de superdosagem acidental, recomenda-se, lavagem gástrica e medidas gerais de suporte.

ARMAZENAGEM

TICLID® deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Lote, fabricação e validade: VIDE RÓTULO E/OU CARTUCHO

M.S.:1.1300.1029

Farm. Resp.: Antonia A. Oliveira

CRF - SP 5.854

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papais, 413

Suzano – São Paulo CEP: 08613-010

C.N.P.J nº 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

ou (2 sites aprovados)

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Brasil, 22.155- Rio de Janeiro -RJ

CNPJ 02.685.377/0019-86

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

Atendimento ao Consumidor 0800-703-0014

www.sanofi-aventis.com.br

IB 110707B

Referências Bibliográficas

Berger PB, et al. Safety and efficacy of ticlopidine for only 2 weeks after successful intracoronary stent placement. *Circulation* 1999 Jan;99(2):248-53.

Albers GW, et al. AHA Scientific Statement. Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks: a statement from the Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks, Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999 Nov;30(11):2502-11.