



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).

Hemorragias

Podem ocorrer manifestações hemorrágicas durante o tratamento, principalmente hematoma ou equimose e epistaxe. Foram relatados casos de hemorragia per 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, 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 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 descontinuação do tratamento.

Outras reações

Foram relatados raros casos 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 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 diabetes, e não tem influência sobre o risco cardiovascular.

POSOLOGIA

A dose usual é de dois comprimidos de 250mg ao dia, administrada junto às refeições.

SUPERDOSAGEM

Estudos em animais (ratos e camundongos) apontaram como sintomas da toxicidade aguda, a hemorragia gastrointestinal, as convulsões, a hipotermia, a dispnéia e a perda de equilíbrio. Em caso de superdosagem deve-se tentar provocar emese, realizar lavagem gástrica e tomar medidas gerais de suporte.

PACIENTES IDOSOS

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.

Nº DO LOTE, DATA DE FABRICAÇÃO E PRAZO DE VALIDADE:
Vide cartucho.

Reg. M.S. Nº 1.0146.0075

Farm. Resp.: Dra. Maria Isilda Neves Torres
CRF-SP 14.820



LABORATÓRIOS BALDACCIS S.A.

Rua Pedro de Toledo, 520 - São Paulo - SP
CNPJ 61.150.447/0001-31 - Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

lbaldacci@lbaldacci.com.br
0 800-133 222

TICLOBAL

cloridrato de ticlopidina

FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÃO

250mg - Caixa contendo 30 comprimidos revestidos, em blister.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:
Cloridrato de ticlopidina 250mg
Ingredientes inativos q.s.p. 1 comprimido revestido
Ingredientes inativos: celulose microcristalina, amido de milho pregelatinizado, ácido estearico, hidroxipropil-metilcelulose/polietilenoglicol e dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento

TICLOBAL evita 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

TICLOBAL deve ser conservado em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.

Prazo de validade

24 meses a partir da data de fabricação.

Atenção: Não utilize o produto depois de vencido o prazo de validade, sob o risco de não obter os efeitos desejados.

Gravidez e lactação

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

Cuidados de Administração

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Recomenda-se administrar TICLOBAL durante as refeições.

Interrupção do tratamento

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas

Informar ao médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis, tais como: dor abdominal, dispnéia (azia), gastrite, constipação (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

Aconselha-se a ingestão junto a alimentos. Informe seu médico sobre outros medicamentos que estiver tomando, especialmente anticoagulantes, analgésicos e antiinflamatórios.

Contra-indicações

TICLOBAL é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade à ticlopidina ou a qualquer outro componente do produto. Também está contra-indicado em pacientes com alterações do sangue, úlcera péptica ou hemorragia cerebral.

Precauções

O uso de TICLOBAL 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.

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

Alterações laboratoriais

O USO DESTE MEDICAMENTO DEVE SER FEITO COM MONITORAMENTO DOS NÍVEIS DE CÉLULAS BRANCAS DO SANGUE, ATRAVÉS DE HEMOGRAMAS COMPLETOS DE DUAS EM DUAS SEMANAS, DURANTE OS TRÊS PRIMEIROS MESES DE TRATAMENTO, POIS O NÚMERO DESTAS CÉLULAS PODE DIMINUIR DURANTE O TRATAMENTO, PRINCIPALMENTE NOS TRÊS PRIMEIROS MESES. QUANDO DETECTADO ESTE QUADRO CHAMADO DE NEUTROPENIA, PODE SER REVERTIDO, MAS SE NÃO TRATADO PODEM OCORRER GRAVES INFECÇÕES. AVISE SEU MÉDICO SOBRE SINTOMAS DE INFECÇÃO, POR EXEMPLO, FEBRE.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAUDE.

INFORMAÇÃO TÉCNICA

CARACTERÍSTICAS

A 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.

A 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 40mmHg, 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 ticlopidina, na dose de 250mg duas vezes ao dia. O efeito máximo é alcançado após 5 a 8 dias de tratamento com a referida dose. Em doses terapêuticas, a ticlopidina inibe de 50 a 70% da agregação plaquetária induzida pelo ADP (2,5micromol/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 mostraram que a 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 padrão, e valores plasmáticos máximos são alcançados em cerca de 2 horas. A absorção é praticamente completa e a biodisponibilidade da ticlopidina é aumentada quando 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 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 amarelo monoculor transitório).

Prevenção de acidentes isquêmicos extensos, especialmente coronários, 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 oclusão subaguda após implantação de stent coronário.

CONTRA-INDICAÇÕES

Diateses 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 ou a algum componente da formulação.

Antecedentes de leucopenia, trombocitopenia ou agranulocitose.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Foram observados efeitos adversos hematológicos e hemorrágicos, que podem ser graves e com consequências 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.

É ESSENCIAL OBSERVAR ESTRITAMENTE AS INDICAÇÕES, PRECAUÇÕES E CONTRA-INDICAÇÕES RECOMENDADAS.

Controle hematológico

Durante os primeiros 3 meses de tratamento com TICLOBAL 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 TICLOBAL, caso o tratamento seja interrompido antes de 3 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 a fórmula sanguínea controlada 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 escurecidas) 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 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 plasmafereze pode melhorar o prognóstico.

Hemostasia

O uso da ticlopidina deve ser feito com prudência em pacientes com risco aumentado de sangramento. Em princípio a ticlopidina não deve ser associada a heparina, a anticoagulantes orais, a antiagregantes plaquetários (ver INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). No caso excepcional de tratamento concomitante, os controles clínico e hematológico deverão ser cuidadosos, 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 1mg/kg de metilprednisolona I.V., que pode ser repetida; desmopressina na dose de 0,2 a 0,4mcg/kg I.V.; administração de concentrado de plaquetas. Sendo a ticlopidina extensamente metabolizada no fígado, ela deve ser usada com cuidado na insuficiência hepática, suspendendo-se o tratamento em caso de hepatite ou icterícia.

Utilização durante a gravidez e o aleitamento

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, TICLOBAL 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 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

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 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

A ticlopidina foi utilizada concomitantemente com beta-bloqueadores, bloqueadores do 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 ticlopidina, o cuidadoso controle dos parâmetros hematológicos revelou incidência de 2,4% de neutropenia, sendo 0,8% de casos graves (menos de 450 neutrófilos/mm³). Nesses estudos, assim como na grande maioria de relatos de vigilância farmacológica, a ocorrência de neutropenia grave ou

