

cloridrato de ticlopidina
Biosintética Farmacêutica Ltda.
comprimidos revestidos
250 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de ticlopidina

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos 250 mg: Embalagens com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de cloridrato de ticlopidina contém:

cloridrato de ticlopidina250 mg

Excipientes: ácido cítrico, celulose microcristalina, amido, povidona, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de:

- 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.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A ticlopidina é uma droga antiplaquetária com mecanismo de ação diferente do ácido acetilsalicílico (aas) e dos anti-inflamatórios não esteroidais. A ticlopidina demonstrou reduzir o risco de AVC trombótico em pacientes com AVC prévio. A droga está indicada para pacientes submetidos a implante de stent coronário (junto com o aas). Devido ao risco associado à neutropenia ou agranulocitose, a ticlopidina deve ser reservada a pacientes que sejam intolerantes ao aas, se indicado. O uso preliminar da ticlopidina para doenças tromboembólicas demonstrou utilidade na manutenção da patência do enxerto em pacientes com "pontes" coronárias, mantendo a patência do acesso aos sítios nos pacientes em "regime" de hemodiálise, melhorando o desempenho do exercício nos pacientes com doença cardíaca isquêmica e prevenindo a trombose venosa profunda pós-operatória. A ticlopidina pode também ser útil na prevenção da mortalidade cardiovascular, do infarto do miocárdio, e na prevenção da oclusão de vasos durante as crises de anemia falciforme (crise de "falcização").

Estudos definitivos são necessários para avaliar a utilidade clínica da ticlopidina nestas áreas. (Anon, 2002; Panak E et al , 1983; Johnson M et al , 1977; Knudsen JB, Gormsen J, 1979; David JL et al, 1979; O'Brien JR, 1978; Thebault JJ et al, 1975).

Uma meta-análise de estudos comparando a terapia antiplaquetária com placebo ou uma alternativa antiplaquetária indica que esta terapia proporciona a profilaxia efetiva contra o infarto miocárdico, AVC ou morte vascular ou por causas desconhecidas em pacientes de alto risco (Anon, 2002). Esta meta-análise foi desenvolvida pelo grupo *ANTITHROMBOTIC TRIALISTS' COLLABORATION* (localizado na Inglaterra); este foi um estudo randomizado com estudos disponíveis antes de setembro de 1997, e estava constituído por 287 estudos envolvendo 135.000 pacientes em comparação do agente antiplaquetário com placebo (197 estudos) (Panak E, 1983). 77.000 pacientes em comparação de diferentes regimes antiplaquetários (90 estudos). Os pacientes incluídos foram agrupados de acordo com eventos vasculares ou condições que os colocassem sob alto risco – infarto miocárdico (IM), IM prévio, AVC agudo, AVC prévio, ou outra condição de alto risco (como angina estável, fibrilação atrial, doença arterial periférica). A mortalidade geral (vascular), IAM não fatal, ou AVC não fatal ocorreu em 7705 dos 71.912 pacientes (10,7%) no grupo da terapia antiplaquetária comparada com 9502 de 72.139 (13,2%) alocado para o grupo controle (p menor que 0,0001). O grupo recebendo da terapia antiplaquetária foi associado a uma redução de risco para morte por causas vasculares de 15%; com uma redução de risco para IM não fatal de 34%, e uma redução de risco para o AVC não fatal de 25%. No geral, a terapia antiplaquetária resultou em uma redução de risco proporcional de aproximadamente 25% para qualquer evento vascular sério entre todas as categorias de pacientes de alto risco, exceto para aqueles com AVC agudo. Entre os estudos que reportaram ao menos 1 AVC hemorrágico, houve um aumento do AVC hemorrágico fatal ou não fatal para 22% (p menor que 0,01) e reduziu os AVC fatais e não fatais de 30% (p menor que 0,0001). O risco absoluto de AVC foi reduzido significativamente. Entre os pacientes com AVC agudo a redução absoluta no risco de um evento vascular sério em 9 de 1000 pacientes (p=0,0009); por comparação, o risco foi reduzido de 22 para 38 eventos a menos em 1000 pacientes, aqueles com IAM, com IAM prévio, com história de AVC ou outra condição (p menor que 0,0001 para todos). AAS foi o antiplaquetário mais comum estudado, e doses diariamente de 75 a 150 miligramas (mg) foram ao menos tão efetivos quanto as maiores doses. O clopidogrel demonstrou reduzir os eventos vasculares para, adicionalmente 10% comparada com AAS, e ticlopidina conferiu uma redução 12% superior ao aas; adicionando o dipiridamol ao aas, não teve efeito significativo. Os autores notaram também que seus achados suportavam a introdução da terapia antiplaquetária durante um AVC agudo presumido, com a continuação a longo prazo da terapia antiplaquetária. (Anon, 2002; Panak E et al , 1983; Johnson M et al , 1977; Knudsen JB, Gormsen J, 1979; David JL et al, 1979; O'Brien JR, 1978; Thebault JJ et al, 1975).

Referências Bibliográficas

1. Anon: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients; Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ* 2002;324:71-86.
2. Panak E, Maffrand JP, Picard-Fraire C, et al: Ticlopidine: a promise for the prevention and treatment of thrombosis and its complications. *Haemostasis* 1983; 13:1-52.
3. Johnson M, Walton PL, Cotton RC, et al: Pharmacological evaluation of ticlopidine, a novel inhibitor of platelet function. *Thromb Haemost* 1977; 38:64.
4. Knudsen JB & Gormsen J: The effect of ticlopidine on platelet function in normal volunteers and in patients with platelet hyperaggregability in vitro. *Thrombo Res* 1979; 16:663-671.

5. David JL, Monfort F, Herion F, et al: Compared effects of three dose-levels of ticlopidine on platelet function in normal subjects. *Thromb Res* 1979; 14:35-49.
6. O'Brien JR, Etherington MD, & Shuttleworth RD: Ticlopidine. An antiplatelet drug: effects in human volunteers. *Thromb Res* 1978; 13:245-254.
7. Thebault JJ, Blatrix CE, Blanchard JF, et al: Effects of ticlopidine, a new platelet aggregation inhibitor in man. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18:485-490.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

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.

A ticlopidina inibe fortemente o citocromo P450 (CYP2B6). Também inibe a CYP2D6 e CYP2C19 em menor potência.

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 cardio ou cerebrovasculares (fatais ou não fatais) (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 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 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso em:

- 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.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Foram observados efeitos adversos hematológicos e hemorrágicos, com consequências usualmente graves e às vezes fatais (vide “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.

Controle hematológico

Durante os primeiros três 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 duas semanas durante os três primeiros meses, e no decorrer de 15 dias após a suspensão do cloridrato de ticlopidina, caso o tratamento seja interrompido antes de três meses. Em caso de neutropenia confirmada (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

Sensibilidade cruzada entre tienopiridinas

Pacientes devem ser avaliados quanto à história de hipersensibilidade com outra tienopiridina (como clopidogrel, prasugrel), já que sensibilidade cruzada entre tienopiridinas tem sido reportada (vide “Reações Adversas”). As tienopiridinas podem causar reações alérgicas leves a severas, tais como rash, angioedema ou reações hematológicas como trombocitopenia e neutropenia. Pacientes que tenham desenvolvido reação alérgica anteriormente e/ou reação hematológica a uma tienopiridina, podem ter um risco aumentado de desenvolver a mesma ou outra reação com uma outra tienopiridina. É aconselhável o monitoramento de sensibilidade cruzada.

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 e a antiagregantes plaquetários (vide “Interações Medicamentosas”). 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.

Este medicamento deve ser utilizado com prudência em pacientes que recebem tratamento com inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) (vide “Interações Medicamentosas”).

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 1,0 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 nos pacientes com insuficiência hepática e, em casos de disfunção hepática, testes da função hepática devem ser realizados. O tratamento deve ser descontinuado em caso de hepatite ou icterícia.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

As reações adversas da ticlopidina, como tontura, podem prejudicar a habilidade de dirigir e operar máquinas.

Gravidez e lactação

A segurança de ticlopidina em mulheres grávidas não foi estabelecida. O cloridrato de ticlopidina 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, cloridrato de ticlopidina não deverá ser administrado a lactantes.

Categoria de risco na gravidez: B.

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

Populações especiais

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

A segurança e eficácia na população pediátrica não foram estabelecidas.

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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Medicamento-medicamento

Associações que aumentam o risco hemorrágico:

- **Medicamentos associados com risco hemorrágico:**

Aumento do risco de sangramento, devido ao efeito potencial aditivo. A administração concomitante de medicamentos associados ao risco de sangramento deve ser feita com cautela.

- **Anti-inflamatórios 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 anti-inflamatórios 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).

- **Pentoxifilina:**

Em razão do aumento do risco de hemorragia, a administração concomitante de pentoxifilina com ticlopidina deve ser feita com cautela.

- **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 e Precauções”.

Associações que exigem precauções especiais:

- **Teofilina**

Possibilidade de aumento dos níveis plasmáticos de teofilina com risco de superdose (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 níveis plasmáticos 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 coprescrita. A administração conjunta deve ser feita com cautela, e o nível sérico de fenitoína deve ser medido, ao se iniciar ou descontinuar a ticlopidina.

- **S-cetamina**

A administração concomitante de ticlopidina e S-cetamina pode aumentar os níveis plasmáticos de S-cetamina, principalmente com a inibição do metabolismo mediado pela CYP2B6 (vide “Propriedades Farmacodinâmicas”).

- **Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS)**

Uma vez que os ISRS podem prejudicar a função hemostática das plaquetas, o que pode aumentar o risco de sangramento, particularmente na presença de outros fármacos antiplaquetários, a administração concomitante de ISRS com ticlopidina deve ser realizada com precaução.

- **Outros medicamentos**

O cloridrato de ticlopidina foi utilizado concomitantemente com betabloqueadores, 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 coadministração com ticlopidina.

- **Medicamento-alimento**

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de alimentos na ação de cloridrato de ticlopidina.

- Medicamento-exame laboratorial

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O cloridrato de ticlopidina deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

Cloridrato de ticlopidina 250 mg: comprimido revestido de cor branca, oblongo, biconvexo e liso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos devem ser ingeridos sem mastigar, com líquido, durante as refeições, por via oral.

Uso em adultos: 2 comprimidos ao dia, durante as refeições.

Em caso de prevenção de oclusões subagudas seguido da implantação de “stent” coronariano, o tratamento pode iniciar logo antes ou após a implantação do “stent” e deve continuar por cerca de 1 mês (2 comprimidos ao dia) combinado com aspirina (ácido acetilsalicílico) de 100 a 325 mg diários.

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

População especial: vide item “Advertências e Precauções”

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10).

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10).

Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100).

Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000).

Reação muito rara (≤ 1/10.000).

• Distúrbios do sangue e sistema linfático

Em dois estudos clínicos de larga escala conduzidos em 2048 pacientes com ataque isquêmico transitório/acidente vascular cerebral tratados com cloridrato de ticlopidina (estudos clínicos controlados e multicêntricos CATS e TASS), a contagem de células sanguíneas foi cuidadosamente monitorada (vide “Advertências e Precauções”).

Comuns: 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 mieloides.

Raros: púrpura trombocitopênica trombótica (vide “Advertências e Precauções”), aplasia medular ou pancitopenia.

Incomuns: trombocitopenia isolada ou excepcionalmente acompanhada de anemia hemolítica.

- **Sistema nervoso**

Dor de cabeça, tontura e neuropatia periférica tem sido reportadas.

- **Distúrbios vasculares**

Complicações hemorrágicas, principalmente, mas não limitado a, hematoma ou equimose e epistaxe podem ocorrer durante o tratamento. Foram relatados casos de hemorragia pré ou pós-operatória (vide “Advertências e Precauções”). Hemorragia intracerebral, hematúria e hemorragia da conjuntiva também foram reportadas.

- **Distúrbios gastrintestinais**

Diarreia foi a reação mais comumente relatada seguida em frequência, pela náusea. A diarreia 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 diarreia grave com colite (incluindo colite linfocítica). Se o efeito for severo e persistente, o tratamento deve ser descontinuado.

Úlcera gastroduodenal também foi reportada.

- **Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos**

Foram descritos casos de erupções cutâneas, particularmente maculopapulares ou urticariformes, frequentemente 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 regredem 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.

Dermatite esfoliativa, eczema/dermatite também foram reportadas.

- **Distúrbios Hepatobiliares**

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) (vide “Advertências e Precauções”). O tratamento com ticlopidina também foi acompanhado de pequena elevação de bilirrubina.

Raros: 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.

- **Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal**

Desconhecido: doença intersticial pulmonar causada por pneumonite alérgica.

- **Distúrbios do sistema imune**

Muito raros: reações imunológicas com diferentes manifestações, tais como: reações alérgicas, anafilaxia, artralgia, pneumopatia alérgica, vasculite, síndrome lúpica, edema de Quincke, nefropatia por hipersensibilidade resultando às vezes em falência renal, eosinofilia.

Desconhecidos: reação cruzada de hipersensibilidade à droga entre tienopiridinas (como clopidogrel, prasugrel) (vide “Advertências e Precauções”).

- **Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal Desconhecido:**

doença intersticial pulmonar causada por pneumonite alérgica.

- **Distúrbios gerais**

Muito raro: febre isolada.

- **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 subfrações 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.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.1213.0225

Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães - CRF-SP n° 12.449

Biosintética Farmacêutica Ltda.

Av. das Nações Unidas, 22.428

São Paulo - SP

CNPJ 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



CAC

Central de Atendimento
a Clientes

0800 701 6900

cac@ache.com.br

8:00 h às 17:00 h (seg. a sex.)



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
04/04/2018	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?/ 5. Advertências e precauções. 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VP/VPS	250 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
11/10/2016	2374750/16-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Alteração do item abaixo, em adequação ao medicamento referência republicado em Bulário Eletrônico no dia 18/08/2016: 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?/ 9. Reações adversas	VP/VPS	250 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
19/08/2015	0735256/15-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Alteração do item abaixo, em adequação ao medicamento referência republicado em Bulário Eletrônico no dia 12/06/2015: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE	VP/VPS	250 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30

							<p>MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?/ 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</p>		
							<p>Alteração do item abaixo, em adequação ao medicamento referência republicado em Bulário Eletrônico no dia 26/06/2015: 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?/ 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR (HARMONIZAÇÃO COM O ITEM ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES)</p>		
09/06/2014	0457103147	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<p>Alteração do item abaixo, em adequação ao medicamento referência republicado em Bulário Eletrônico no dia 10/03/2014: “O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?"/ “REAÇÕES ADVERSAS”</p>	VP/VPS	250 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30.
							<p>Alteração dos itens abaixo, em adequação ao medicamento referência republicado em Bulário Eletrônico no dia 18/12/2013: “O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?”</p>		

							- "QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?"/ "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"		
04/09/2013	0742171/13-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização de acordo com a bula do medicamento referência publicada no bulário eletrônico	VP/VPS	250 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30