

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

TICLOPIDINA TROMBOPAT 250 mg COMPRIMIDOS REVESTIDOS

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

TICLOPIDINA TROMBOPAT 250 mg COMPRIMIDOS REVESTIDOS

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cloridrato de Ticlopidina 250 mg
Excipiente q.b.p. um comprimido revestido

Excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Redução do risco de ocorrência e recorrência de um acidente vascular cerebral, em doentes que sofreram, pelo menos, um dos seguintes acidentes: acidente vascular cerebral isquémico constituído, acidente vascular cerebral menor, défice neurológico reversível de origem isquémica, acidente isquémico transitório (AIT), incluindo cegueira unilateral transitória.

Prevenção dos acidentes isquémicos, em particular coronários, em doentes com arteriopatias dos membros inferiores no estadio de claudicação intermitente.

Prevenção e correcção das alterações plaquetárias induzidas pelos circuitos extracorporais:

- cirurgia com circulação extracorporal.
- hemodiálise crónica.

Prevenção das oclusões subagudas após implante de STENT coronário.

Tendo em conta os efeitos adversos hematológicos da ticlopidina, o médico prescriptor deve considerar os riscos e benefícios da ticlopidina em relação ao ácido acetilsalicílico, uma vez que a relação benefício / risco é maior nos doentes para os quais o ácido acetilsalicílico não é aconselhável.

4.2. POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

É recomendado tomar os comprimidos durante as refeições.

Adultos

A posologia habitual é de dois comprimidos por dia, a tomar durante as refeições.

No caso de prevenção de oclusões subagudas após implante STENT coronário, o tratamento pode ser iniciado imediatamente antes, ou imediatamente após o implante do STENT, devendo ser continuado durante cerca de um mês (dois comprimidos por dia), em associação com ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg por dia).

Crianças

Não se encontra indicado.

Utilização no idoso

Os principais estudos clínicos foram desenvolvidos numa população de doentes idosos com uma média etária de 64 anos. Embora a farmacocinética da ticlopidina se encontre alterada no idoso, a actividade farmacológica e terapêutica, na dose de 500 mg por dia, não é afectada pela idade.

4.3. CONTRA-INDICAÇÕES

- Diátese hemorrágica.
- Lesões orgânicas com potencial hemorrágico: úlcera gastrointestinal activa ou acidente vascular hemorrágico em fase aguda.
- Hemopatias envolvendo um aumento do tempo de hemorragia.
- Antecedentes de manifestações alérgicas à ticlopidina.
- Antecedentes de leucopénia, trombocitopénia ou agranulocitose.
- Existência de alterações hematopoiéticas tais como neutropénia e trombocitopénia ou antecedentes de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT).

4.4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO

Durante o tratamento com ticlopidina podem ocorrer reacções adversas hematológicas graves, incluindo neutropénia/agranulocitose e PTT.

Estas reacções podem ocorrer poucos dias após o início da terapêutica. A PTT pode ocorrer até às 3 a 4 semanas de tratamento e a neutropénia até às 4 a 6 semanas, diminuindo a incidência a partir deste período.

Não sendo possível prever com segurança o aparecimento de reacções adversas hematológicas é necessária uma monitorização hematológica e clínica durante os primeiros três meses de tratamento para identificar qualquer possível sinal de neutropénia ou PTT. A terapêutica com ticlopidina deve ser imediatamente interrompida assim que seja observada qualquer evidência de discrasia sanguínea.

Reacções Adversas Hematológicas:

Neutropénia:

A neutropénia pode ocorrer subitamente. O mielograma, nos casos típicos, mostra uma redução das células precursoras mielóides. Após a suspensão de ticlopidina a contagem de neutrófilos aumenta, vulgarmente, para valores superiores a $1200/\text{mm}^3$ dentro de 1 a 3 semanas.

Trombocitopénia:

Raramente pode ocorrer trombocitopénia, isolada ou associada a neutropénia.

Púrpura Trombocitopénica Trombótica:

É caracterizada por trombocitopénia, anemia hemolítica (observação de esquisócitos: glóbulos vermelhos fragmentados), alterações neurológicas, incluindo défice focal, convulsões ou coma, insuficiência renal com níveis de creatinina sérica elevados e febre.

Os sinais e sintomas podem ocorrer em qualquer ordem; os sintomas clínicos em particular, podem preceder em algumas horas ou dias as alterações dos testes laboratoriais.

O tratamento atempado leva muitas vezes à recuperação total ou com sequelas mínimas.

Monitorização das reacções adversas hematológicas:

A terapêutica com ticlopidina obriga à monitorização antes do início do tratamento e de duas em duas semanas durante os três primeiros meses. Devido à semi-vida plasmática da ticlopidina é necessária a monitorização durante as duas semanas seguintes à interrupção do fármaco.

Nos doentes em que se verifiquem sinais clínicos (ex.: sinais ou sintomas sugestivos de infecção) ou sinais laboratoriais (ex: contagem de neutrófilos inferior a 70%, diminuição do hematócrito ou da contagem de plaquetas) é necessário uma monitorização mais apertada e continuada até restabelecimento dos parâmetros hematológicos.

Monitorização clínica:

A febre é um sinal clínico sugestivo de neutropénia ou PTT. Outros sinais sugestivos de PTT são: astenia, palidez, petéquias ou púrpura, urina escura (presença de sangue, pigmentos biliares ou hemoglobina), icterícia e convulsões.

Os doentes devem ser adequadamente esclarecidos sobre a possibilidade de desenvolverem toxicidade hematológica nas primeiras semanas de tratamento. Se ocorrer qualquer um dos sinais ou sintomas acima referidos, devem interromper de imediato a terapêutica e contactar o médico assistente.

Monitorização laboratorial:

A monitorização laboratorial deve incluir os seguintes parâmetros:

- Hemograma completo, com especial atenção para o número absoluto de neutrófilos, contagem de plaquetas e elementos figurados (esquisócitos);
- Hemoglobina;
- Creatinina sérica.

Ocasionalmente pode ocorrer trombocitopénia associada à ticlopidina, sendo necessário distingui-la da relacionada com PTT. Uma diminuição aguda da hemoglobina e da contagem de plaquetas deve ser imediatamente investigada para diagnóstico de PTT. A observação de esquisócitos no esfregaço sanguíneo é presuntiva de PTT.

O tratamento com ticlopidina deve ser interrompido se houver sinais laboratoriais de PTT ou se a contagem de neutrófilos for inferior a 1200/mm³.

Podem ocorrer efeitos indesejáveis hematológicos e hemorrágicos. Estes podem ser graves, tendo já sido observados desfechos fatais. (ver 4.8 Efeitos Indesejáveis)

Estes efeitos graves podem estar associados a:

- Monitorização inadequada, diagnóstico tardio e medidas terapêuticas de correcção inadequadas;
- Administração concomitante de anticoagulantes ou outros anti-agregantes plaquetários, tais como o ácido acetilsalicílico e os AINEs. No entanto, no caso de um implante STENT, a ticlopidina deve ser associada ao ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg/dia), durante cerca de 1 mês após o implante.

É ESSENCIAL QUE AS INDICAÇÕES, PRECAUÇÕES E CONTRA-INDICAÇÕES DA TICLOPIDINA, SEJAM ESTRITAMENTE RESPEITADAS.

A ticlopidina deve ser administrada com prudência a doentes susceptíveis a síndromes hemorrágicas. O fármaco não deve ser administrado em associação com as heparinas, os anticoagulantes orais e outros anti-agregantes plaquetários (ver 4.3 Contra-indicações e 4.5 Interações Medicamentosas e Outras Formas de Interação), contudo em casos excepcionais de administração concomitante deve ser assegurada uma monitorização clínica e laboratorial sistemática (ver 4.5 Interações Medicamentosas e Outras Formas de Interação)

Em doentes sujeitos a cirurgia electiva, o tratamento deve ser, sempre que possível suspenso pelo menos 10 dias antes da cirurgia.

Numa situação de emergência cirúrgica, numa tentativa de minimizar o risco hemorrágico, bem como o prolongamento do tempo de hemorragia, podem ser utilizados 3 meios, isolados ou conjuntamente: administração de 0,5 a 1 mg/Kg de metilprednisolona I.V., renováveis; desmopressina 0,2 a 0,4 µg/Kg e a transfusão de plaquetas.

Sendo a ticlopidina extensivamente metabolizada pelo fígado, o fármaco deve ser empregue com precaução nos doentes com insuficiência hepática, devendo o tratamento ser suspenso nos doentes que desenvolvam alterações da função hepática (quadro de hepatite ou icterícia) e deverá ser iniciada de imediato, investigação para esclarecimento da situação. A re-exposição à ticlopidina deverá ser evitada.

4.5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERACÇÃO

Associações com aumento de risco hemorrágico:

Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs)

Aumento do risco hemorrágico (por aumento da actividade anti-agregante plaquetária conjugada ao efeito agressivo dos AINEs sobre a mucosa gastroduodenal).

Se a associação for essencial, deve ser efectuada uma rigorosa vigilância clínica.

Anti-agregantes plaquetários:

Aumento do risco hemorrágico (por aumento da actividade anti-agregante plaquetária).

Se a associação for essencial, deve ser efectuada uma rigorosa vigilância clínica.

Salicilatos (por extrapolação a partir do ácido acetilsalicílico):

Aumento do risco hemorrágico (por aumento da actividade anti-agregante plaquetária conjugada ao efeito agressivo dos salicilatos sobre a mucosa gastroduodenal).

Se a associação for essencial, deve ser efectuada uma rigorosa vigilância clínica.

Na situação da existência de um implante STENT, ver 4.2 Posologia e Modo de Administração e 4.4 Advertências e Precauções Especiais de Utilização.

Anticoagulantes orais:

Aumento do risco hemorrágico (por associação do efeito anticoagulante e do efeito anti-agregante plaquetário).

Se a associação for essencial, deve ser efectuada uma rigorosa vigilância clínica e laboratorial (INR).

Heparinas:

Aumento do risco hemorrágico (associação do efeito anticoagulante e do efeito anti-agregante plaquetário).

Se a associação for essencial deve ser efectuada uma rigorosa vigilância clínica e laboratorial (APTT).

Associações que necessitam de precauções especiais de utilização

Teofilina

Aumento dos níveis plasmáticos de teofilina com risco de sobredosagem (diminuição da depuração plasmática da teofilina).

Vigilância clínica e, eventualmente, dos níveis plasmáticos de teofilina.

Se necessário deve-se efectuar a adaptação posológica da teofilina durante e após o tratamento com ticlopidina.

Digoxina

A co-administração de ticlopidina e digoxina leva a uma ligeira descida (cerca de 15%) das taxas plasmáticas de digoxina, não se esperando perda ou diminuição de eficácia terapêutica da digoxina.

Fenobarbital

Em voluntários saudáveis, os efeitos anti-agregantes plaquetários da ticlopidina não foram afectados pela administração crónica de fenobarbital.

Fenitoína

Foram notificados diversos casos de intoxicação por fenitoína em doentes, com terapêutica concomitante com ticlopidina.

Estudos *in vitro* demonstraram que a ticlopidina não altera a ligação da fenitoína às proteínas plasmáticas. No entanto as interacções das ligações da ticlopidina às proteínas plasmáticas não foram estudadas *in vivo*.

Foram raramente reportados casos de elevação dos níveis e da toxicidade da fenitoína, quando a ticlopidina foi administrada concomitantemente.

A administração concomitante de fenitoína e de ticlopidina, deve ser encarada com precaução, sendo aconselhável, reavaliar as concentrações plasmáticas de fenitoína.

Outras associações terapêuticas

No decurso de estudos clínicos a ticlopidina foi utilizada conjuntamente com beta-bloqueantes, inibidores dos canais de cálcio e diuréticos; não foram reportadas interacções indesejáveis, clinicamente significativas.

Os estudos *in vitro* mostraram que a ticlopidina não altera a ligação do propranolol às proteínas plasmáticas.

Em situações muito raras, foi referido um decréscimo nos níveis plasmáticos da ciclosporina. Deverá portanto ser efectuada uma monitorização dos níveis plasmáticos da ciclosporina, aquando de uma co-administração.

4.6. GRAVIDEZ E ALEITAMENTO

Não foi ainda estabelecida a segurança da administração da ticlopidina na grávida, nem na mulher a amamentar.

Estudos efectuados no rato fêmea, mostraram que a ticlopidina é excretada no leite. Excepto em caso de indicação formal, a ticlopidina não deve ser prescrita durante a gravidez ou a amamentação.

4.7. EFEITOS SOBRE A CAPACIDADE DE CONDUZIR E UTILIZAR MÁQUINAS

Não são conhecidos.

4.8. EFEITOS INDESEJÁVEIS

Os efeitos indesejáveis mais frequentes envolvem o tracto gastrointestinal e os de maior gravidade envolvem o sistema hematológico, principalmente neutropénia, situação potencialmente grave e fatal. Os efeitos indesejáveis observados nos diversos sistemas são descritos a seguir, tendo em conta critérios de frequência e gravidade.

A incidência destes efeitos indesejáveis provém fundamentalmente de dois ensaios clínicos, controlados, multicêntricos (CATS e TASS).

1) Efeitos Gastrointestinais:

O tratamento com ticlopidina pode causar perturbações gastrintestinais - náuseas, anorexia, vômitos, dor epigástrica e diarreia são os efeitos mais comuns (30 a 40% dos efeitos adversos notificados). Estes efeitos são geralmente de gravidade moderada e transitórios, ocorrendo com maior frequência nos idosos. A diarreia é o efeito adverso mais frequente, verificado em 12,5% dos doentes dos ensaios clínicos.

Foram referidos casos muito raros de diarreia grave com colite (incluindo colite linfocítica).

Se o efeito é grave e persistente, é conveniente interromper a terapêutica.

2) Efeitos Dermatológicos e Reacções de Sensibilidade:

Foram notificados efeitos adversos dermatológicos em cerca de 14 a 15% dos doentes. Exantema do tipo maculopapular ou urticariforme (por vezes pruriginoso) foi o efeito dermatológico mais comum.

Em geral, as erupções cutâneas desenvolvem-se nos três primeiros meses após o início do tratamento e, em média, ao 11º dia. Se o tratamento for interrompido, os sintomas desaparecem em alguns dias.

Foram raramente reportados casos de eritema multiforme e de síndrome de Stevens-Johnson.

3) Hepáticos:

Foram referidos casos raros de hepatite (citólítica e colestática), colestase grave, hepatite colestática e necrose hepática.

4) Foram referidos casos muito raros de **reacções imunológicas** de expressão diversa: reacções alérgicas, anafilaxia, edema de Quincke, artralgia, vasculite, síndrome lúpico, nefropatia de hipersensibilidade e pneumopatia alérgica.

5) Alterações nos testes laboratoriais:

Em cerca de 8 a 10% dos doentes verificou-se aumento persistente dos níveis séricos de colesterol e de triglicéridos totais, sem alteração das subfracções lipoproteicas. Verificou-se também aumento da concentração sérica da fosfatase alcalina (em 7,6% dos doentes) e da Alanina aminotransferase (em 3,1% dos doentes).

6) Efeitos Hematológicos:

Foram notificados casos de neutropénia/trombocitopénia, Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT), agranulocitose, eosinofilia, pancitopénia, trombocitose e depressão medular.

A neutropénia (<1200 neutrófilos/mm³) é o efeito adverso hematológico mais grave da ticlopidina, tendo ocorrido em 2,4% dos doentes. Casos de neutropénia grave (<450 neutrófilos/mm³) ocorreram em 0,8% dos doentes.

4.9. SOBREDOSAGEM

Com base em estudos no modelo animal, verificou-se que a sobredosagem pode provocar uma intolerância gastrointestinal grave.

Após uma sobredosagem o vômito deve ser induzido, podendo-se ainda proceder a uma lavagem gástrica, bem como outras medidas gerais de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

Grupo Farmacoterapêutico: V.3.b Sangue. Anticoagulantes e antitrombóticos. Inibidores da agregação plaquetária (V.3.b.).

Classificação ATC: B01A C05 (Agente antitrombótico – inibidor da agregação plaquetária não heparínico)

A ticlopidina é um inibidor da agregação plaquetária, que provoca uma acção dose dependente sobre a agregação plaquetária, com libertação de factores plaquetários, bem como o prolongamento do tempo de hemorragia. O fármaco não possui actividade *in vitro* significativa, apenas *in vivo*, no entanto não existem quaisquer evidências que apontem para a existência de um metabolito activo em circulação.

A ticlopidina interfere com a agregação plaquetária pela inibição, ADP-dependente, da ligação do fibrinogénio à membrana da plaqueta: não actua por inibição da cicloxigenase, como o faz o ácido acetilsalicílico. O AMP cíclico plaquetário não parece desempenhar qualquer papel no seu mecanismo de acção.

O tempo de hemorragia, medido pelo método de Ivy, com um garrote a uma pressão de 40 mmHg, prolonga-se duas vezes mais comparativamente aos valores iniciais. O prolongamento do tempo de hemorragia sem garrote é menos pronunciado.

Após a interrupção do tratamento, o tempo de hemorragia bem como os outros testes da função plaquetária voltam a valores normais, no espaço de uma semana, para a maioria dos doentes.

O efeito anti-agregante plaquetário observa-se nos dois dias que se seguem à administração de ticlopidina a 250 mg, duas vezes ao dia. O efeito anti-agregante plaquetário máximo é obtido 5 a 8 dias após a toma de 250 mg, duas vezes ao dia.

Na dose terapêutica, a ticlopidina inibe entre 50 a 70% a agregação plaquetária induzida por ADP (2,5 µmol/l). Doses inferiores estão associadas a uma inibição menor da agregação plaquetária.

O efeito da ticlopidina sobre o risco de acidentes cardiovasculares foi avaliado através de vários ensaios clínicos duplamente cegos.

Num ensaio comparativo da ticlopidina e o ácido acetilsalicílico (the Ticlopidine Aspirin Stroke Study ou TASS), 3069 doentes que apresentavam antecedentes de acidente isquémico cerebral transitório ou um AVC menor foram incluídos e seguidos, pelo menos durante 2 a 5 anos. Durante a duração do estudo a ticlopidina reduziu significativamente o risco de ocorrência de AVC (fatal ou não) em 27%

($p=0,011$) quando comparado com o ácido acetilsalicílico. Durante o primeiro ano, quando o risco de AVC é o mais elevado, a redução do risco de AVC (fatal e não fatal) comparativamente ao ácido acetilsalicílico foi de 48%. A redução foi semelhante nos homens e nas mulheres.

Num ensaio comparativo entre a ticlopidina e o placebo (the Canadian American Ticlopidine Study ou CATS), 1073 doentes com antecedentes de acidente vascular cerebral aterotrombótico foram tratados durante um período até 3 anos.

A ticlopidina reduziu significativamente o risco de global de AVC em 34% ($p=0,017$) comparativamente ao placebo.

No decorrer do primeiro ano, o risco de ocorrência de AVC (fatal e não fatal) em comparação com o placebo foi de 33%.

Num estudo comparativo entre a ticlopidina e o placebo (the Swedish Ticlopidine Multicenter Study ou STIMS) foram incluídos 687 doentes com claudicação intermitente.

A duração média de observação dos doentes, desde a sua inclusão até à avaliação final, foi de 5,6 anos.

A ticlopidina reduziu significativamente em 29% ($p=0,015$) a mortalidade global.

A incidência de efeitos cardíaco e cerebrovasculares (mortais e não mortais) foi diminuída em 41% ($p=0,007$).

5.2. PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Após administração oral de uma dose única standard de ticlopidina, ocorre uma absorção rápida e atingem-se níveis de pico plasmático aproximadamente 2 horas após a toma. A absorção é praticamente completa. A administração de ticlopidina após as refeições aumenta a biodisponibilidade.

As concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são obtidas após 7 a 10 dias de terapêutica, com 250 mg de ticlopidina duas vezes por dia. A semi-vida de eliminação terminal média no estado de equilíbrio de ticlopidina é de cerca de 30 a 50 horas. Todavia, a inibição da agregação plaquetária não tem uma correspondência exacta aos níveis plasmáticos do fármaco.

A ticlopidina sofre uma extensa metabolização hepática. Após uma dose oral de ticlopidina marcada radioactivamente, 50 a 60% da dose são recuperados na urina e o restante nas fezes.

5.3. DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA

Os estudos conduzidos em animais não revelaram qualquer efeito teratogénico.

Não existem actualmente dados suficientes para avaliar um eventual efeito malformativo ou fetotóxico da ticlopidina quando administrada durante a gravidez. Por este motivo, e como medida de precaução, a ticlopidina não deve ser administrada durante a gravidez.

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1. LISTA DOS EXCIPIENTES

Núcleo: Amido de milho, celulose microcristalina, talco, povidona, ácido cítrico monohidratado e estearato de magnésio. **Revestimento:** hidroxipropilmetilcelulose, dióxido de titânio, talco, polietilenoglicol, propilenoglicol, estearato de magnésio e monolaureato de sorbitano.

6.2. INCOMPATIBILIDADES

Não são conhecidas.

6.3. PRAZO DE VALIDADE

5 anos.

6.4. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem de origem.

6.5. NATUREZA E CONTEÚDO DO RECIPIENTE

Os comprimidos são acondicionados em blister de PVC / Alumínio.
As apresentações são de 10 e de 60 comprimidos.

6.6. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO E MANIPULAÇÃO

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

PENTAFARMA - Sociedade Tecnico-Medicinal, S.A.
Rua Professor Henrique de Barros,
Edifício Sagres, 3º - A
2685-338 PRIOR VELHO

8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Embalagem de 10 comprimidos - Registo n.º 3671799
Embalagem de 60 comprimidos - Registo n.º 3671898

9. DATA DA RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO: 18.Junho.2003

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO: Setembro.2004