

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Ticlopidina Jaba 250 mg Comprimidos revestidos

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Ticlopidina Jaba 250 mg Comprimidos revestidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 250 mg de Cloridrato de Ticlopidina.
Para excipientes, ver secção 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 arteriopatía dos membros inferiores no estadio de claudicação intermitente.

Prevenção e correcção das alterações da função plaquetária, 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 de 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 o 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 gastroduodenal activa ou acidente vascular cerebral 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.

4.4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO

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

Estes efeitos graves podem estar associados a:

- Monitorização inadequada, diagnóstico tardio e medidas terapêuticas de correcção inadequadas.
- Administração concomitante de anticoagulantes ou outros antiagregantes 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 um mês após o implante.

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

1. Monitorização hematológica

- É necessário determinar os parâmetros hematológicos (incluindo plaquetas) antes do início do tratamento, de duas em duas semanas durante os três primeiros meses de tratamento com Ticlopidina, e durante os 15 dias seguintes à interrupção do mesmo, se esta ocorrer nos três primeiros meses.
- Se se verificar a ocorrência de neutropénia (<1500 neutrófilos / mm^3), trombocitopénia (<100.000 plaquetas / mm^3) ou diminuição do hematócrito, o tratamento deve ser interrompido, devendo determinar-se o hemograma completo, incluindo plaquetas e elementos figurados no sangue (esquistócitos) e creatinina sérica, mantendo-se a monitorização até ao restabelecimento dos valores normais.

2. Monitorização clínica

- Todos os doentes devem ser alvo de uma monitorização cuidadosa, a fim de despistar quaisquer eventuais sinais e sintomas clínicos relacionados com reacções adversas, particularmente durante os primeiros três meses de tratamento.
- Os sinais e sintomas que possam estar relacionados com neutropénia (febre, amigdalites, ou ulcerações da cavidade oral), com a trombocitopénia e/ou alterações na hemostase (hemorragias não habituais ou prolongadas, hematomas, púrpura e melenas), ou com icterícia (incluindo urina escura e descoloração das fezes), devem ser explicados ao doente.
- Todos os doentes devem ser alertados para descontinuar a medicação e consultar de imediato o seu médico assistente, logo que se manifeste algum dos sintomas acima descritos.
- A decisão de retomar o tratamento deve ser efectuada de acordo com os resultados clínicos e laboratoriais.
- O diagnóstico clínico de **Púrpura Trombocitopénica Trombótica** (PTT) é caracterizado pela presença de trombocitopénia, anemia hemolítica, sintomas neurológicos, disfunção renal e febre.
- O início pode ocorrer subitamente. A maioria dos casos foram reportados nas oito primeiras semanas após o início da terapêutica.
- Devido ao risco de desfecho fatal, em caso de suspeita de púrpura trombocitopénica trombótica, recomenda-se contactar uma equipa médica especializada.
- Foi referido que o tratamento com plasmaferese melhora o prognóstico.

3. Hemostase

- A Ticlopidina deve ser utilizada com prudência nos doentes susceptíveis a hemorragias.
- O fármaco não deve ser administrado em associação com as heparinas, os anticoagulantes orais e os antiagregantes plaquetários (ver também secção 4.3. e secção 4.5.), contudo, em casos excepcionais de administração concomitante, deve ser assegurada uma monitorização clínica e laboratorial cuidadosa (ver secção 4.5.).
- 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 três 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.
 - transfusão de plaquetas.
- Sendo a Ticlopidina extensivamente metabolizada pelo fígado, o fármaco deve ser empregue com precaução no insuficiente hepático, devendo o tratamento ser descontinuado se se desenvolver um quadro de hepatite ou de icterícia.

- Em caso de hepatite ou icterícia, deverá ser iniciada uma investigação para o esclarecimento da situação. Nestes casos, a re-exposição à ticlopidina deve ser evitada.

4.5. INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERACÇÃO

Associações com aumento de risco hemorrágico

Anti-inflamatórios não esteróides

Aumento do risco hemorrágico (por aumento da actividade antiagregante plaquetária conjugada ao efeito agressivo dos AINEs sobre a mucosa gastroduodenal). Se a associação for essencial, deve ser efectuada uma rigorosa vigilância clínica.

Antiagregantes plaquetários

Aumento do risco hemorrágico (por aumento da actividade antiagregante 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 antiagregante 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 de existência de um implante STENT, ver secção 4.2. e secção 4.4..

Anticoagulantes orais

Aumento do risco hemorrágico (associação do efeito anticoagulante e do efeito antiagregante 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 antiagregante 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, da teofilinémia.

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

Digoxina

A co-administração de digoxina e de Ticlopidina leva a uma ligeira descida (cerca de 15%) das taxas plasmáticas de digoxina. Não devem daqui resultar alterações na eficácia terapêutica da digoxina.

Fenobarbital

Em voluntários saudáveis, os efeitos antiagregantes plaquetários da Ticlopidina não são afectados pela administração crónica de fenobarbital.

Fenitoína

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*.

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 se liga às proteínas plasmáticas de forma reversível (98%), mas que não interage com a ligação às proteínas plasmáticas do propanolol, um fármaco também reconhecido pela sua elevada capacidade de ligação 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 casos de indicação formal, a Ticlopidina não deve ser prescrita durante a gravidez ou o aleitamento.

4.7. EFEITOS SOBRE A CAPACIDADE DE CONDUÇÃO E UTILIZAÇÃO DE MÁQUINAS

Não foram detectados efeitos na capacidade de condução e utilização de máquinas.

4.8. EFEITOS INDESEJÁVEIS

A taxa de incidência dos efeitos indesejáveis provém de dois ensaios, controlados, multicêntricos (CATS e TASS), com a inclusão de 2048 doentes com antecedentes de AIT/acidente vascular cerebral tratados com ticlopidina.

Hematológicos

A monitorização cuidadosa da fórmula sanguínea no âmbito dos dois estudos supracitados revelou uma incidência de 2,4% de neutropénia (<1200 neutrófilos/mm³), que incluía 0,8% de neutropénias graves (<450 neutrófilos/mm³).

Nestes ensaios clínicos, tal como na maioria dos casos referidos pelos estudos de farmacovigilância, a maior parte das neutropénias graves ou das agranulocitoses

(<300 neutrófilos/mm³), desenvolvem-se durante os três primeiros meses de tratamento com a Ticlopidina, não tendo sido sempre acompanhadas de sinais de infecção ou de outros sintomas clínicos (necessidade de uma vigilância do hemograma). Nestes casos verificou-se, em geral, uma descida dos precursores mielóides na medula óssea.

Foram referidas, raramente, aplasias medulares ou pancitopénias.

Foram referidos casos isolados e pouco comuns de trombocitopénia (<80.000 / mm³) com a Ticlopidina. Foram referidos casos raros de púrpura trombocitopénica trombótica (ver secção 4.4.).

Efeitos hematológicos raros: agranulocitose, eosinofilia e trombocitose.

Hemorragicos

No decurso do tratamento, podem surgir frequentemente complicações hemorrágicas, principalmente equimoses ou contusões, bem como epistaxis. Foram referidas hemorragias peri e pós-cirurgia (ver secção 4.4.).

Gastrointestinais

O tratamento com Ticlopidina pode causar perturbações gastrointestinais, sendo a mais comum a diarreia e, em segundo lugar, as náuseas. Na maior parte dos casos a diarreia é moderada e passageira e surge no decurso dos três primeiros meses de tratamento. Estas situações resolvem-se normalmente em 1 a 2 semanas, sem necessitarem de interrupção de tratamento.

Foram referidos casos muito raros de diarreia grave com colite.

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

Efeitos gastrointestinais comuns: anorexia, vômitos e dor epigástrica.

Foram descritos casos raros de úlcera péptica.

Cutâneos

A Ticlopidina é frequentemente associada a erupções cutâneas (maculopapular ou urticária, frequentemente acompanhadas de prurido). 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.

Estas erupções cutâneas podem ser generalizadas.

Efeitos cutâneos muito raros: eritema multiforme e Síndrome de Stevens-Johnson.

Hepáticos

Foram referidos raros casos de hepatite e icterícia colestática durante os primeiros meses de tratamento. A sua evolução foi, em geral, favorável após a interrupção do tratamento.

Efeito hepático raro: necrose hepática.

Imunológicos

Foram referidos casos muito raros de reacções imunológicas de expressão diversa: edema de Quincke, vasculite, síndrome lúpico e nefropatia de hipersensibilidade.

Efeitos imunológicos muito raros: artralgia, anafilaxia e pneumopatia alérgica.

Alterações nos testes laboratoriais

Hematológicas

Durante o tratamento com Ticlopidina foram referidas neutropénias e, raramente, pancitopénias, assim como trombocitopénias isoladas ou, excepcionalmente, associadas a uma anemia hemolítica.

Hepáticas

O tratamento com Ticlopidina tem sido associado a um aumento das enzimas hepáticas. Foi observado, quer no grupo da Ticlopidina, quer no grupo do placebo, um aumento comum (isolado ou não) das fosfatases alcalinas e das transaminases (com uma incidência superior a duas vezes o limite superior normal). O tratamento pela Ticlopidina foi, igualmente, associado a elevações menores da bilirrubina.

Colesterol

O tratamento crónico com Ticlopidina tem sido associado a um aumento dos níveis séricos do colesterol e dos triglicéridos. Os níveis séricos de HDL-C, LDL-C, VLDL-C e dos triglicéridos podem ser aumentados 8 a 10% após um a quatro meses; com o prosseguimento da terapêutica não se verificam quaisquer aumentos suplementares. As taxas das subfracções lipoproteicas (particularmente, a razão entre HDL/LDL) permanecem inalteradas. Os dados obtidos a partir dos ensaios clínicos demonstraram que o efeito não é dependente da idade, do sexo, do consumo de álcool ou diabetes e não tem qualquer influência no risco cardiovascular.

4.9. SOBREDOSAGEM

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

Classificação ATC: B 01A C05 (Agente antitrombótico – inibidor da agregação plaquetária não heparínico)

Classificação farmacoterapêutica: V.3.b Sangue – Anticoagulantes e antitrombótico inibidor da agregação plaquetária.

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 ciclo-oxigenase, 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 descontinuação 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 antiagregante plaquetário observa-se nos dois dias que se seguem à administração de Ticlopidina a 250 mg, duas vezes ao dia. O efeito antiagregante 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 $\mu\text{mol/l}$). 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 entre a 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 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 por um período de 3 anos.

A Ticlopidina reduziu significativamente o risco 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 cardio 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

Foi comprovado que uma única dose oral de 1600 e 500 mg/Kg pode provocar intolerância gastro-intestinal grave em ratos e ratinhos, respectivamente. Os sintomas de toxicidade aguda foram hemorragia gastro-intestinal, convulsões, hipotermia, perda de equilíbrio e modo de andar anormal.

Num estudo realizado em ratos para comprovar o possível efeito carcinogénico, observou-se que a Ticlopidina, numa dose diária de 100 mg/Kg, não possui capacidade tumoral. Para um indivíduo de 70 Kg, esta dose representa 14 vezes a dose clínica recomendada. O estudo realizado em ratinhos, aos quais se administraram doses diárias até 275 mg/Kg de Ticlopidina, também não revelou fenómenos tumorais. Esta dose representa 40 vezes a dose clínica recomendada.

Foi observado que a Ticlopidina, quer *in vitro* quer *in vivo*, não possui propriedades mutagénicas.

Comprovou-se que não tem qualquer efeito sobre a fertilidade, tanto em ratos fêmea como em machos, em doses orais até 400 mg/Kg/dia.

Foram realizados estudos de teratogenicidade em ratinhos (doses até 200 mg/Kg/dia), ratos (doses até 400 mg/Kg/dia) e coelhos (doses até 200 mg/Kg/dia). Estas doses produziram toxicidade materna, assim como toxicidade fetal. No entanto, não se observou evidência do efeito teratogénico da Ticlopidina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. LISTA DE EXCIPIENTES

Amido de milho
Celulose microcristalina
Povidona
Ácido cítrico monohidratado
Talco
Estearato de magnésio
Hipromelose
Dióxido de titânio
Polietilenoglicol
Propilenoglicol
Laurato de sorbitano

6.2. INCOMPATIBILIDADES

Não são conhecidas.

6.3. PRAZO DE VALIDADE

O prazo de validade de Ticlopidina Jaba 250 mg Comprimidos revestidos é de 5 anos.

6.4. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

6.5. NATUREZA E CONTEÚDO DO RECIPIENTE

Os comprimidos de Ticlopidina Jaba 250 mg Comprimidos revestidos são acondicionados em blister.

Cada embalagem contem 10 e 60 comprimidos revestidos.

7. NOME E DOMICÍLIO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

JABA Recordati, SA
Lagoas Park, Edifício 5, Torre C, Piso 3
2740-298 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMERO DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10 comprimidos revestidos: Registo n.º 5113592 no INFARMED

60 comprimidos revestidos: Registo n.º 5113691 no INFARMED

9. DATA DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO:

17 Junho 2004

10. DATA DA ÚLTIMA REVISÃO DO RCM: Setembro 2008