

elaborados estudos "in vivo". Foram reportados vários casos de sonolência e letargia associados a níveis plasmáticos elevados de fenitoína, após administração conjunta com ticlopidina.

- **fenobarbital:** A administração crônica de fenobarbital não alterou a inibição plaquetária promovida pela ticlopidina.

Heparínicos: aumentam o risco hemorrágico. Caso o uso conjunto seja prescrito, o paciente deve se submeter a controle clínico e laboratorial (inclusive APTT).

- **propranolol:** Estudos "in vitro" com a ticlopidina não alteraram a ligação das proteínas plasmáticas à ticlopidina. No entanto, não há estudos "in vivo" sobre esta questão. Cuidados devem ser tomados quando se administra propranolol conjuntamente com a ticlopidina.

- **teofilina:** Em voluntários saudáveis, a administração concomitante da ticlopidina produz um significativo aumento na meia-vida de eliminação (de 8,6 para 12,2 horas) e similar redução na depuração de teofilina. É necessário controle clínico nas determinações do nível plasmático de teofilina, além de adaptar a dose de teofilina durante e após o tratamento com a ticlopidina.

- **outros medicamentos:** Embora estudos de interação específica não tenham sido realizados, em diversos estudos clínicos a ticlopidina foi administrada concomitantemente com beta-bloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio e diuréticos sem qualquer evidência clínica de interações adversas significativas. Houve raros relatos de diminuição nos níveis sanguíneos da ciclosporina. Assim, estes devem ser monitorizados caso haja administração conjunta com ticlopidina.

• Interferência em Exames Laboratoriais:

Função hepática: O uso da ticlopidina foi associado a elevações da fosfatase alcalina e das transaminases, que ocorreram, geralmente, dentro de 1 a 4 meses do início da terapia. Ocasionalmente alguns pacientes desenvolveram pequenos aumentos na bilirrubina.

Colesterol: Tratamento contínuo com ticlopidina pode estar associado a aumento (até 10%) de colesterol e triglicérides séricos, entre 1 a 4 meses após início da terapia, sem progressão posterior com a continuidade da terapia. As relações entre as sub-frações lipoprotéicas (especialmente HDL-LDL) permanecem inalteradas. Estes efeitos estão dissociados da idade, sexo, ingestão de álcool ou diabetes, e não têm influência sobre o risco cardiovascular.

Hematológicas: Neutropenia, raramente pancitopenia, assim como trombocitopenia e anemia hemolítica foram relatadas durante o tratamento com ticlopidina.



Reações Adversas:

- **Gastrintestinais:** Diarréia, náusea, vômito, dispepsia e dores abdominais. A maioria dos casos é leve, mas cerca de 13% dos pacientes interromperam a terapia em função deles. Ocorrem usualmente durante os primeiros 3 meses de tratamento, e regredem em 1 a 2 semanas, sem necessidade de se interromper a terapia. Caso as reações sejam severas ou persistentes, o tratamento deve ser descontinuado. Em alguns casos foi diagnosticada colite.

- **Hematológicas:** Neutropenia / trombocitopenia, agranulocitose, eosinofilia, pancitopenia, trombocitose e depressão da medula óssea foram relatadas. A ocorrência de neutropenia grave ou agranulocitose manifestou-se, em geral, nos primeiros 3 meses de tratamento, mas nem sempre foi acompanhada por infecção. Mais raramente, anemia hemolítica com reticulose e imune trombocitopenia.

- **Hemorrágicas:** A ticlopidina foi associada com o aumento das hemorragias, sangramentos espontâneos, pós-operatórios, inclusive gastrintestinais. Está associada a um número de complicações hemorrágicas como hematomas, equimoses, hematúria, hemorragia conjuntival e epistaxe. As hemorragias cerebrais foram raras.

- **Dermatológicas:** Há relatos de erupções cutâneas maculopapulares ou urticariformes, freqüentemente com prurido. Aparecem, normalmente, nos primeiros 3 meses da terapia (tempo médio de 11 dias) com ticlopidina. Tais manifestações regredem dentro de poucos dias após a suspensão do tratamento. Há raros relatos de erupções severas, inclusive síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme e dermatite esfoliativa.

- **Hepáticas:** Raros casos de hepatite e icterícia colestática foram relatados durante os primeiros 3 meses de tratamento. Houve necessidade da suspensão da ticlopidina.

- **Outras reações:** Dor de cabeça, astenia, tinnito. Outras reações muito raras incluem: hiponatremia, insuficiência renal, vasculite, reações alérgicas (incluindo angioedema, pneumonite alérgica e anafilaxia), artropatia, neuropatia periférica, sépsis, angioedema, lupus sistêmico, reação do soro, nefropatia e miosite.



Posologia: A dosagem recomendada é de 2 comprimidos de **Plaketar®** por dia, durante ou após as duas principais refeições.



Superdosagem:

Sintomas: Um caso de superdosagem intencional com uma ingestão única de 6000 mg de ticlopidina (equivalente a 24 comprimidos de 250 mg) em um homem de 38 anos provocou um aumento no tempo de sangramento e nos níveis de SGTP. Os sintomas de toxicidade aguda em estudos realizados com animais são: Hemorragias gastrintestinais, convulsões, hipotermia, dispnéia, perda de equilíbrio e passo anormal. Tratamento: Recomenda-se êmese provocada, lavagem gástrica e medidas gerais de suporte.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0974.0089

Farm. Resp.: Dr. Dante Alarico Junior – CRF-SP nº 5143

Número do lote, data de fabricação e prazo de validade:
vide cartucho/rótulo.

BIOLAB

BIOLAB SANUS Farmacêutica Ltda.
Av. Paulo Ayres, 280 - Taboão da Serra - SP
CEP 06767-220 SAC 0800 724 6522
CNPJ 49.475.833/0001-06
Indústria Brasileira

EE 020344 C1

Faca: 210x180mm

Plaketar®

cloridrato de ticlopidina



IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

• **Forma farmacêutica e apresentações:**
Comprimido revestido: Caixa com 20 e 30 comprimidos revestidos.

• **USO ADULTO.**

• Composição:

Comprimido Revestido

Cada comprimido revestido contém:

cloridrato de ticlopidina 250 mg

Excipientes: etilcelulose, celulose microcristalina, ácido esteárico, ácido cítrico, estearato de magnésio, povidona, amido, dióxido de titânio, macrogol, hipromelose, laurilsulfato de sódio, croscarmellose sódica, dióxido de silício coloidal.



INFORMAÇÕES AO PACIENTE

• **Plaketar®** é um medicamento utilizado para evitar a formação de coágulos, prevenindo assim o infarto, o derrame cerebral e outras doenças oriundas da obstrução dos vasos sanguíneos, em pacientes que já tiveram antecedentes destas doenças.

• Mantenha **Plaketar®** em temperatura ambiente (15 a 30°C), protegido da luz e da umidade.

• **Prazo de validade:** 24 meses a partir da data de fabricação. Não utilize medicamentos com a validade vencida.

• Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao médico se está amamentando. Como ainda não foi estudada a segurança da ticlopidina durante a gravidez e o aleitamento, **Plaketar®** não deve ser administrado à grávidas e lactantes.

• Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Recomenda-se utilizar **Plaketar®** durante ou logo após as refeições.

• Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico. A doença e/ou seus sintomas poderão retornar.

• Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, como: Diarréia, náusea, vômito, azia, dor abdominal, erupções na pele, coceira, hematoma (manchas escuras na pele), icterícia (pele e olhos amarelados), dor de garganta, febre, feridas na boca, fezes muito claras ou escuras, urina escurecida.

• **TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

• A ingestão com alimentos aumenta a absorção e reduz o risco de irritação.

• **Contra-indicações:** O produto não deve ser usado por pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula, pacientes com alterações no quadro sanguíneo, úlcera péptica, hemorragia cerebral e portadores de doenças severas do fígado.

• **Precauções:** Recomenda-se fazer exames de sangue periódicos, ou seja, a cada duas semanas, nos primeiros 3 meses de tratamento. Poderá haver uma diminuição no número de células brancas do sangue (neutropenia), fato que aumentará o risco de infecções. Informe ao médico sobre qualquer cirurgia que venha a sofrer, inclusive

dentária, ou a respeito de outras doenças que já teve ou que têm no momento ou ainda se é portador de doença do fígado. Todos os pacientes devem saber que haverá maior demora para interromper o sangramento de qualquer ordem. (Veja item Precauções nas Informações Técnicas).

• Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento, principalmente se forem analgésicos, anticoagulantes e antiinflamatórios.

• **NÃO TOMA REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.**



INFORMAÇÕES TÉCNICAS

• **Características:** **Plaketar[®]** (ticlopidina) é um medicamento inibidor da agregação plaquetária. A ticlopidina produz uma inibição que depende da dose e do tempo de administração, tanto da agregação como da liberação dos fatores plaquetários, resultando em um prolongamento do tempo de sangramento. A ticlopidina, após ingestão oral, interfere com a função da membrana plaquetária através da inibição da ligação ADP-dependente plaqueta-fibrinogênio e subsequente interação plaqueta – plaqueta. O efeito sobre a função plaquetária é irreversível durante toda a vida da plaqueta, como bem demonstram a persistente inibição da ligação do fibrinogênio após lavagem das plaquetas e a inibição da agregação plaquetária pós-ressuspensão das plaquetas em meio tamponado.

Após a administração oral de 250 mg de ticlopidina, esta é rapidamente absorvida (mais de 80%), alcançando o nível plasmático máximo em cerca de 2 horas, sendo então amplamente metabolizada. A biodisponibilidade do **Plaketar[®]** é aumentada em aproximadamente 20% quando este é administrado após as refeições. A ticlopidina possui uma farmacocinética não linear e sua depuração diminui marcadamente após a administração de doses repetidas. Em voluntários idosos, a meia-vida da ticlopidina, após dose única de 250 mg, é de aproximadamente 12,5 horas; quando as doses são repetidas a meia-vida de eliminação é de 4 a 5 dias e o "steady-state" no plasma é alcançado após cerca de 14 a 21 dias. A ticlopidina se liga de forma reversível (98%) às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina e às lipoproteínas. Ela também se liga à glicoproteína ácida alfa-1. Nas concentrações obtidas com as doses recomendadas, somente 15% ou menos de ticlopidina estão ligados a esta glicoproteína. A ticlopidina é largamente metabolizada no fígado. Somente traços dela são encontrados na forma inalterada na urina. Posteriormente à administração oral de ticlopidina marcada por radioisótopo, cerca de 60% é detectada na urina e 23% nas fezes. Aproximadamente 1/3 da dose excretada nas fezes está como ticlopidina inalterada, possivelmente expelida através da bile. A ticlopidina é a menor componente no plasma (5%), mas no "steady-state" ela é o maior componente (15%). Cerca de 40 – 50% dos metabólitos radioativos circulantes no plasma estão ligados às proteínas de forma covalente, provavelmente por acilação. A depuração da ticlopidina diminui com o aumento da idade. Pacientes idosos (± 70 anos) possuem valores de "steady-state" duas vezes menores que os encontrados em pacientes jovens. Em pacientes saudáveis, acima dos 50 anos, foi detectada uma substancial inibição (mais de 50%) da agregação plaquetária ADP-induzida, dentro de 4 dias após administração oral de 250 mg, duas vezes ao dia de ticlopidina, sendo que a máxima inibição da agregação plaquetária (60 a 70%) foi obtida entre o 8^o e o 11^o dia. Baixas doses causam menos e mais demorada inibição da agregação plaquetária, enquanto que doses orais acima de 250 mg, duas vezes ao dia provocam pequeno efeito adicional na agregação plaquetária e maiores efeitos adversos. Após a descontinuação da ticlopidina, o tempo de sangramento e outros testes da função plaquetária retornam ao normal dentro de 2 semanas, na maioria dos pacientes.

Ensaios clínicos: Estudo em pacientes que experimentaram apoplexia (ataque isquêmico transitório cerebral, cegueira monocular transitória, déficit neurológico isquêmico reversível ou apoplexia secundária) comparou o uso oral de 250 mg de ticlopidina, duas vezes ao dia e 650 mg de ácido acetilsalicílico, duas vezes ao dia.

Durante o estudo, a ticlopidina reduziu significativamente (24%) o risco de apoplexia fatal e não fatal (de 18,1 para 13,8%) nos pacientes acompanhados por 5 anos, comparada com o ácido acetilsalicílico. Durante o primeiro ano, quando o risco de apoplexia é maior, a redução do risco foi de 48%, comparada com o ácido acetilsalicílico. A redução foi similar em homens e mulheres.

Outro estudo em pacientes que tiveram apoplexia aterotrombótica completa (AVC isquêmico) comparou a ticlopidina (250 mg, duas vezes ao dia) com um placebo, durante 3 anos ou mais. A ticlopidina reduziu significativamente (24%) o risco total de apoplexia (de 24,6 para 18,6%), nos pacientes acompanhados durante 3 anos, comparada com um placebo. Durante o primeiro ano, a redução do risco de apoplexia fatal e não fatal foi de 33%, comparada com o placebo.

 **Indicações:** **Plaketar[®]** está indicado na redução do risco de apoplexia trombotica fatal ou não fatal (acidente vascular cerebral primário ou recorrente), em pacientes que já tenham experimentado 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. **Plaketar[®]** pode ser utilizado na prevenção da apoplexia, em pacientes intolerantes ao ácido acetilsalicílico.

 **Contra-indicações:** **Sensibilidade a qualquer componente da fórmula; presença de alterações hematopoiéticas como leucopenia, trombocitopenia e agranulocitose; presença de alterações hemostáticas ou sangramento patológico ativo (úlceras pépticas, hemorragia intracraniana, AVC hemorrágico em fase aguda); pacientes com severas lesões hepáticas.**

 **Precauções e Advertências:** **Generais - Plaketar[®]** deve ser administrado com cautela a pacientes com risco de hemorragias devido a traumas, cirurgias ou condições patológicas. Se houver necessidade de eliminar o efeito antiplaquetário de **Plaketar[®]** antes de uma cirurgia eletiva, o produto deve ser descontinuado de 10 a 14 dias antes do evento.

O tempo de sangramento prolongado pode ser normalizado dentro de 2 horas após a administração, isolada ou combinada, de 0,5 a 1 mg/kg de metilprednisolona EV. Também pode ser utilizada a desmopressina na dose de 0,2 a 0,4 mcg/kg EV e transfusão de plaquetas. Entretanto, uma vez que as transfusões de plaquetas podem acelerar uma trombose em pacientes com PTT e sob tratamento com ticlopidina, elas devem ser, se possível, evitadas. **Hemorragia gastrointestinal:** **Plaketar[®]** prolonga o tempo de sangramento padrão. O produto deve ser usado com cautela em pacientes com lesões propensas a sangrar (úlceras). Portanto, produtos que induzem a formação de tais lesões graves devem ser utilizados com cuidado em pacientes que estão sob terapia de **Plaketar[®]**.

Controle hematológico: Durante os primeiros 3 meses de uso de **Plaketar[®]** recomenda-se realizar hemograma completo no início do tratamento e depois a cada 15 dias de intervalo. Repetir o controle hematológico passados 15 dias da descontinuação do **Plaketar[®]**, caso o tratamento seja interrompido antes de 3 meses. Quando ocorrer neutropenia (< 1500 neutrófilos/mm³) ou trombocitopenia (< 100.000 plaquetas/mm³), o tratamento deve ser suspenso e o hemograma controlado até restabelecimento da sua normalidade.

Controle clínico: Os pacientes, sem exceção, devem ser alertados pelo médico e acompanhados principalmente nos primeiros 3 meses de administração de **Plaketar[®]**, no que se refere a sinais e sintomas de reações adversas (neutropenia = febre, dor de garganta, ulceração na mucosa oral; trombocitopenia ou alteração na hemostasia = sangramento prolongado ou inusitado, equimoses, fezes escuras, púrpura; icterícia = pele e olhos amarelados, fezes claras, urina escura). Caso surja algum destes sintomas, o paciente deve suspender o tratamento e avisar imediatamente o médico. A decisão de reiniciar o tratamento dependerá dos resultados dos exames clínicos e laboratoriais.

O diagnóstico clínico de púrpura trombocitopênica trombótica

(PTT) caracteriza-se pela presença súbita ou não de trombocitopenia, anemia hemolítica, disfunção renal, febre e sintomas neurológicos. Na sua grande maioria de vezes, a PTT foi detectada nas primeiras 8 semanas de tratamento. Como há risco de óbito, recomenda-se aconselhamento por equipe de especialistas. O tratamento com plasmaterese pode melhorar o prognóstico.

Gravidez - Estudos conduzidos em animais com elevadas doses de ticlopidina, produziram toxicidade maternal e fetal, sem no entanto evidenciar potencial teratogênico. Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas, e portanto, **Plaketar[®]** não deve ser administrado durante a gravidez, a não ser em casos muito específicos.

Lactação - Estudos em ratas demonstraram que a ticlopidina é excretada no leite. Não é conhecido se a ticlopidina é excretada no leite humano. Devido ao fato de muitos medicamentos serem eliminados no leite humano e também devido ao potencial para gerar reações adversas, deve-se descontinuar o medicamento ou então o aleitamento, levando-se em conta a importância de **Plaketar[®]** para a mãe.

Pediatria - Não foi estabelecida a segurança e eficácia da ticlopidina em pacientes pediátricos.

Geriatría (Idosos) - A depuração da ticlopidina é relativamente menor em pacientes idosos enquanto que o nível inferior da curva está aumentado. Não houve diferença na eficácia ou segurança quando do uso da ticlopidina em jovens e idosos. Também nas experiências clínicas não foram observadas diferenças nas respostas terapêuticas entre pacientes jovens e idosos, apesar de, em casos isolados, ter havido maior sensibilidade em indivíduos idosos.

Insuficiência hepática - Como a ticlopidina é metabolizada pelo fígado, a dosagem de **Plaketar[®]** ou outros medicamentos também metabolizados no fígado pode requerer ajuste no início ou na interrupção da terapia conjunta. Em pacientes com severas doenças hepáticas que podem ter diátese hemorrágica, recomenda-se não administrar **Plaketar[®]**. Nos casos de hepatite ou icterícia, deve-se suspender o tratamento com **Plaketar[®]**.

Insuficiência renal - Depuração plasmática diminuída, aumento da extensão de absorção e tempo de sangramento prolongado podem ocorrer em pacientes com insuficiência renal. Se foram verificados problemas hemorrágicos ou hematopoiéticos, pode ser necessário reduzir a dose de ticlopidina ou descontinuar o tratamento.



Interações Medicamentosas:

- **ácido acetilsalicílico e outros antiinflamatórios não esteroidais (AINES):** A ticlopidina potencializa o efeito dos antiinflamatórios não esteroidais quanto a inibição da agregação plaquetária, aumentando o risco hemorrágico. A segurança do uso concomitante da ticlopidina com o ácido acetilsalicílico ou outros AINES não foi estabelecida. Não é recomendado o uso concomitante de ácido acetilsalicílico com a ticlopidina. Caso o uso de antiinflamatórios seja imprescindível, deve-se proceder o cuidadoso controle clínico e laboratorial.

- **antiácidos:** A administração de ticlopidina posteriormente a antiácidos resultou em uma diminuição de 18% no nível plasmático da ticlopidina.

- **antiagregantes plaquetários:** Podem aumentar o risco hemorrágico. Caso a associação não possa ser evitada, o paciente deve ser cuidadosamente controlado clínica e laboratorialmente.

- **anticoagulantes orais:** Aumentam o risco hemorrágico pelas ações combinadas do anticoagulante e da ticlopidina (antiplaquetária). Se a associação não puder ser evitada, é necessário o controle clínico e laboratorial (inclusive INR).

- **cimetidina:** A administração crônica de cimetidina reduziu a depuração de uma dose única de ticlopidina em 50%.

- **digoxina:** Co-administração de ticlopidina e digoxina resulta em uma pequena redução (cerca de 15%) da digoxina plasmática, sem contudo afetar sua eficácia terapêutica.

- **fenitoína:** Estudos "in vitro" demonstraram que a ticlopidina não altera a ligação da fenitoína às proteínas plasmáticas. Não foram