

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Ticlodix 250 mg comprimido revestido  
Ticlopidina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Ticlodix e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Ticlodix
3. Como tomar Ticlodix
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Ticlodix
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ticlodix e para que é utilizado

O Ticlodix é um inibidor da agregação plaquetária que está indicado para:

- 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 correção 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 de Ticlodix, o médico prescritor 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.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar Ticlodix

Não tome Ticlodix:

- \* Se tem alergia (hipersensibilidade) à ticlopidina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- \* Se sofre de diátese hemorrágica,
- \* Se tem lesões orgânicas com potencial hemorrágico: úlcera gastroduodenal ativa, ou acidente vascular cerebral hemorrágico em fase aguda,
- \* Se sofre de doenças do sangue envolvendo um tempo de hemorragia prolongado,
- \* Se tem antecedentes de leucopenia, trombocitopenia ou agranulocitose,

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Ticlodix

Podem ocorrer efeitos indesejáveis hematológicos e hemorrágicos. Estes podem ser graves, tendo já sido observados desfechos fatais (ver secção 4 - Efeitos secundários possíveis).

Estes efeitos graves podem estar associados a:

- Monitorização inadequada, diagnóstico tardio e medidas terapêuticas de correção 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, o Ticlodix deve ser associado ao ácido acetilsalicílico (100 a 325 mg/dia), durante cerca de 1 mês após o implante.

Monitorização hematológica:

A maioria dos casos de neutropenia grave ou agranulocitose desenvolveram-se nos três primeiros meses de tratamento com Ticlodix (necessidade de monitorização das células sanguíneas). Nestes casos a medula óssea demonstrou uma descida típica dos precursores mielóides.

A contagem das células sanguíneas, com contagem diferencial de plaquetas, deve ser realizada no início do tratamento e de duas em duas semanas durante os três primeiros meses e nos 15 dias após, se o tratamento com o Ticlodix tiver sido descontinuado nos três primeiros meses de tratamento.

No caso de neutropenia confirmada ( $< 1,500$  neutrófilos/mm<sup>3</sup>) ou trombocitopenia ( $< 100,000$

plaquetas/mm<sup>3</sup>) o tratamento deve ser descontinuado e deve ser monitorizada a contagem das células sanguíneas (com contagem diferencial de plaquetas) até ao regresso aos valores normais.

#### Monitorização clínica:

Todos os doentes devem ser monitorizados para sinais clínicos e sintomas de efeitos secundários do medicamento, especialmente durante os três primeiros meses de tratamento.

Devem ser explicados ao doente os sinais e sintomas que podem estar relacionados com neutropenia (febre, dor de garganta, úlceras na cavidade nasal), trombocitopenia e/ou alterações da hemostase (hemorragia invulgar ou prolongada, nódoas negras, púrpura, fezes escuras) e hepatite incluindo icterícia, urina escura, fezes acólicas (sem cor).

Todos os doentes devem ser aconselhados a parar a medicação e a consultar o seu médico de imediato após a ocorrência de alguns dos sinais ou sintomas descritos. A decisão de recommençar o tratamento só deve ser tomada com base em resultados clínicos e laboratoriais.

O diagnóstico clínico da púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) é caracterizado pela presença de trombocitopenia, anemia hemolítica, sintomas neurológicos, disfunção renal e febre. O início pode ser repentino. A maioria dos casos foram notificados nas primeiras 8 semanas de terapêutica. Devido ao risco de ocorrência fatal, deve contactar-se um especialista em caso de suspeita de PTT.

Foi notificado que o tratamento com plasmaférese melhora o diagnóstico.

#### Reações cruzadas entre tienopiridinas

Os doentes devem ser avaliados quanto à sua história de hipersensibilidade a outra tienopiridina (como o clopidogrel ou o prasugrel) visto terem sido notificadas reações cruzadas entre as tienopiridinas (ver secção 4. Efeitos secundários possíveis). As tienopiridinas podem causar reações alérgicas moderadas a graves tais como urticária, angioedema, ou reações hematológicas como trombocitopenia e neutropenia. Os doentes que tenham desenvolvido anteriormente uma reação alérgica e/ou hematológica a uma tienopiridina podem ter um risco aumentado de desenvolver a mesma ou outra reação a outra tienopiridina. A monitorização de reações cruzadas é recomendada.

#### Hemostase

O Ticlodix deve ser administrado com prudência a doentes suscetíveis a síndromes hemorrágicas.

O fármaco não deve ser administrado em associação com as heparinas, os anticoagulantes orais e outros antiagregantes plaquetários, contudo, em casos excepcionais de administração concomitante, deve ser assegurada uma monitorização clínica e laboratorial sistemática (ver " Outros medicamentos e Ticlodix ").

Em doentes sujeitos a cirurgia eletiva, o tratamento deve ser, sempre que possível,

suspensão 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 transfusão de plaquetas.

#### Exames complementares de diagnóstico

O tratamento crónico com Ticlodix foi associado a um aumento dos níveis séricos de colesterol e triglicéridos. Os níveis séricos de HDL, LDL, VLDL e triglicéridos podem aumentar em 8 a 10% após 1 a 4 meses de tratamento. Não foram observados mais aumentos com a continuação do tratamento. A relação das subfracções lipoproteicas mantém-se inalterada (especialmente da HDL e LDL). Os dados dos ensaios clínicos demonstraram que o efeito não depende da idade, sexo, consumo de álcool ou diabetes e não tem influência no risco cardiovascular.

Sendo o Ticlodix extensivamente metabolizado pelo fígado,

- o fármaco deve ser empregue com precaução nos doentes com insuficiência hepática,
- em caso de suspeita de insuficiência hepática, devem ser realizados testes da função hepática. O tratamento deve 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 (incluindo testes da função hepática).

O aumento (isolado ou não) da fosfatase alcalina e transaminases (incidência superior a duas vezes o limite máximo normal) foi observado em ambos os grupos (Ticlodix e placebo).

#### Tecidos cutâneos e subcutâneos

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

#### Sistema gastrointestinal

A diarreia é geralmente de gravidade moderada e transitória, e ocorre principalmente nos três primeiros meses de tratamento. Estes distúrbios são geralmente resolvidos em 1 a 2 semanas sem descontinuar o tratamento. Se o efeito é grave e persistente, é conveniente interromper a terapêutica.

#### Outros medicamentos e Ticlodix

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, ou se vier a tomar medicamentos.

- Associações com risco hemorrágico aumentado:

Deve especificamente informar o seu médico se tomar:

Um inibidor selectivo da recaptção da serotonina (incluindo mas não se restringindo à fluoxetina ou fluvoxamina), medicamentos normalmente usados para tratar a depressão.

Pentoxifilina, um medicamento usado para a fraca circulação nos braços e nas pernas.

**AINEs:**

Aumento do risco hemorrágico (por aumento da atividade antiagregante plaquetária conjugada ao efeito agressivo dos AINEs sobre a mucosa gastroduodenal).

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

**ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS:**

Aumento do risco hemorrágico (por aumento da atividade antiagregante plaquetária).

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

**SALICILATOS (por extrapolação a partir do ácido acetilsalicílico):**

Aumento do risco hemorrágico (por aumento da atividade antiagregante plaquetária conjugada ao efeito agressivo dos salicilatos sobre a mucosa gastroduodenal).

Se a associação for essencial, deve ser efetuada uma rigorosa vigilância clínica. Na situação de existência de um implante STENT, ver " Advertências e precauções".

**ANTICOAGULANTES ORAIS:**

Aumento do risco hemorrágico (associação do efeito anticoagulante e do efeito antiagregante plaquetário).

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

**Associações Necessitando de Precaução 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 de teofilinemia:

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

**DIGOXINA:**

A coadministração de Ticlodix e de 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 antiagregantes plaquetários do Ticlodix não foram afetados 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 interações das ligações do ticlopidina às proteínas plasmáticas não foram estudadas in vivo.

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

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

#### OUTRAS ASSOCIAÇÕES TERAPÊUTICAS:

No decurso de estudos clínicos o Ticlodix foi utilizado conjuntamente com beta-bloqueantes, inibidores dos canais de cálcio e diuréticos; não foram notificadas interações indesejáveis, clinicamente significativas.

Os estudos in vitro mostraram que o Ticlodix 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 efetuada uma monitorização dos níveis plasmáticos de ciclosporina em caso de uma coadministração.

#### Gravidez, amamentação e fertilidade

##### Gravidez

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não foi ainda estabelecida a segurança da administração de Ticlodix na mulher grávida ou a amamentar. Exceto em caso de necessidade absoluta, Ticlodix não deve ser utilizado durante a gravidez ou durante o aleitamento.

##### Amamentação

Estudos efectuados em ratos demonstraram que a ticlopidina é excretada no leite. Não foi ainda estabelecida a segurança da administração da ticlopidina na mulher a amamentar. Exceto em caso de necessidade absoluta, a ticlopidina não deve ser utilizada durante a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos indesejáveis da ticlopidina, como as tonturas, podem afectar negativamente a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

### 3. Como tomar Ticlodix

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Via oral. É recomendado tomar os comprimidos com 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).

Utilização em crianças:

A segurança e eficácia em doentes pediátricos ainda não foram estabelecidas.

Utilização no idoso:

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

Se tomar mais Ticlodix do que deveria

Com base nas suas propriedades farmacodinâmicas, pode ser esperado um risco de hemorragia. Após uma sobredosagem é recomendada uma lavagem gástrica, bem como outras medidas gerais de suporte.

Caso se tenha esquecido de tomar Ticlodix

No caso da omissão de uma administração de Ticlodix, o tratamento deve prosseguir de acordo com a posologia previamente estabelecida.

Após a omissão da administração de várias doses deve ser consultado o médico assistente.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro.

### 4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

A frequência dos efeitos secundários possíveis é definida usando a seguinte convenção:

muito frequentes: afetam mais de 1 utilizador em cada 10  
 frequentes: afetam 1 a 10 utilizadores em cada 100  
 pouco frequentes: afetam 1 a 10 utilizadores em cada 1.000  
 raros: afetam 1 a 10 utilizadores em cada 10.000  
 muito raros: afetam menos de 1 utilizador em cada 10.000  
 desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Doenças do sangue e sistema linfático	
Frequentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Neutropenia incluindo neutropenia Grave (ver advertências e precauções)
Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )	Trombocitopenia ( $< 80,000/mm^3$ ), isolada ou excepcionalmente acompanhada de anemia hemolítica
Raros ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )	Aplasia da medula óssea ou pancitopenia; púrpura trombocitopenia trombótica (Ver também " O que precisa de saber antes de tomar Ticlodix")
Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)	Agranulocitose
Doenças do Sistema Nervoso Central	
Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )	Dores de cabeça, tonturas e neuropatia periférica.
Doenças do sistema imunitário	
Muito raros ( $< 1/10.000$ )	Reações imunológicas de expressão diversa: reações alérgicas; anafilaxia; edema de Quincke; artralgia; vasculite; síndrome lúpico; nefropatia de hipersensibilidade por vezes levando a falência renal; pneumopatia alérgica; febre isolada; eosinofilia.
Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)	Hipersensibilidade cruzada reativa entre as tienopiridinas (como o clopidogrel ou prasugrel) (ver advertências e precauções)
Vasculopatias	
Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)	Complicações hemorrágicas, principalmente, mas não limitadas a, nódos negros ou equimoses e hemorragias nasais podem ocorrer com o tratamento e foram notificadas hemorragias tanto pré como pós operatórias. (Ver também secção 4.4). Hemorragia intracerebral, hematuria e



	hemorragia conjuntival foram também notificadas.
Doenças gastrointestinais	
Frequentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Diarreia, náusea (Ver também " O que precisa de saber antes de tomar Ticlodix")
Muito raros ( $< 1/10.000$ )	Colite com diarreia grave (incluindo colite linfocítica). Foi também notificada úlcera gastroduodenal.
Afeções hepatobiliares	
Frequentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Aumento das enzimas do fígado; aumento (isolado ou não) da fosfatase alcalina e transaminases (incidência superior a duas vezes o limite máximo normal); ligeiro aumento da bilirrubina;
Raros ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )	Hepatite (citólítica e/ou colestática) (Ver também " O que precisa de saber antes de tomar Ticlodix")
Muito raros ( $< 1/10.000$ )	Hepatite potencialmente fatal.
Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)	Hepatite fulminante. (Ver também " O que precisa de saber antes de tomar Ticlodix")
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Erupções cutâneas, podendo ser generalizadas, particularmente maculopapular ou urticariforme; comichão. (Ver também " O que precisa de saber antes de tomar Ticlodix")
Muito raros ( $< 1/10.000$ )	Eritema multiforme; Síndrome de Stevens Johnson; Síndrome de Lyell e dermatite esfoliante.
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito raros ( $< 1/10.000$ )	Febre Isolada
Exames complementares de diagnóstico	
Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)	Aumento dos valores séricos de colesterol, triglicéridos, HDL, LDL e VLDL (Ver também " O que precisa de saber antes de tomar Ticlodix")

#### Teste complementares de diagnóstico

A terapia crónica com ticlopidina tem sido associada ao aumento do colesterol sérico e dos níveis de triglicéridos. As HDL-C, LD-C, VLDL-C séricas e os níveis de triglicéridos podem aumentar 8 a 10% após 1 a 4 meses de tratamento. Não têm sido identificadas outras elevações ao longo da terapêutica contínua. O rácio das subfracções

da lipoproteína (especialmente o rácio entre as HDL e as LDL) contínua inalterado. Os dados dos estudos clínicos têm demonstrado que o efeito não depende da idade, sexo, consumo de álcool ou da diabetes, e não têm influência no risco cardiovascular.

#### Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente ao INFARMED, I.P. através dos contactos abaixo. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

#### INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita) Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 5. Como conservar Ticlodix

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após "VAL.". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

#### 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ticlodix

A substância ativa é o cloridrato de ticlopidina. Cada comprimido revestido contém 250 mg de cloridrato de ticlopidina.

Os outros componentes são celulose microcristalina, povidona, ácido cítrico anidro, amido de milho, estearato de magnésio, ácido esteárico e Opadry branco (hidroxipropilmetilcelulose, dióxido de titânio e PEG 8000).

Qual o aspeto de Ticlodix e conteúdo da embalagem

APROVADO EM 20-05-2016 INFARMED
---------------------------------------

Ticlodix apresenta-se em blisters de PVC/Alu em embalagens de 20 ou 60 comprimidos revestidos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Laboratórios Vitória, S.A.  
Rua Elias Garcia, 28  
2700-327 Amadora  
Portugal