



## FORMULÁRIO PARA SOLICITAÇÃO DE ALTERAÇÃO NA RELAÇÃO MUNICIPAL DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS

### PROPOSTA DE:

- ( ) Inclusão
- (X) Exclusão
- ( ) Substituição

### DESCRIÇÃO DO PRODUTO:

- **Nome Genérico (DCB ou DCI):** Cloridrato de Ticlopidina
- **Forma Farmacêutica:** Comprimido
- **Concentração:** 250mg
- **Consta da última edição da Rename?** ( ) SIM (X) NÃO

### DADOS FARMACOLÓGICOS\*:

- **Grupo(s) Farmacológico(s) (ATC):** a 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.
- **Contra-indicações, precauções e toxicidade relacionadas ao uso deste medicamento:**
  - **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.
  - **Precauções:** Foram observados efeitos adversos hematológicos e hemorrágicos, com consequências usualmente graves e às vezes fatais. 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.

○ **Efeitos adversos mais comuns:**

**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 TICLID (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 mielóides. 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. 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 também foi reportada.

**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 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).

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).

### **JUSTIFICATIVA DA SOLICITAÇÃO:**

- **Solicitações de Exclusão:**

- **Extensão do uso (dados epidemiológicos):** as evidências atuais de ensaios clínicos favorecem o uso de aspirina ou clopidogrel como agentes de primeira linha para a maioria dos pacientes com doença cerebro vascular.
- **Dose diária:** 2 comprimidos ao dia, durante as refeições.
- **Duração do tratamento:** contínuo.

**O medicamento proposto pode ser comparado com outros produtos do mesmo grupo ou classe terapêutica constante da Rename?**

(X) SIM ( ) NÃO Se sim, qual(is)?

Acido Acetilsalicílico 100mg

**Resumo das evidências clínicas e/ou econômicas que justifiquem a solicitação (eficácia, efeitos colaterais, contra-indicações, precauções, toxicidade, custo/benefício, custo médio do tratamento, etc.), com as referências bibliográficas\*:** O estudo CATS envolveu mais de 1.000 pacientes após Acidente Vascular Cerebral (AVC), que foram randomizados para receber ticlopidina (250mg 2x/dia) ou placebo com intuito de avaliar a redução de novo AVC, IAM ou morte por causa vascular. O grupo ticlopidina (avaliado por intenção de tratar) apresentou uma redução do risco relativo de eventos de 23,3% em relação ao grupo placebo, com diferença estatisticamente significativa. Os efeitos adversos mais comuns relacionados ao uso de ticlopidina foram neutropenia, rash cutâneo e diarreia (sendo todos reversíveis após a suspensão da medicação). O estudo TASS6 randomizou mais de 3.000 pacientes após AVC ou Ataque Isquêmico Transitório (AIT) para receber ticlopidina (250mg 2x/dia) ou AAS (625mg 2x/dia). O desfecho primário avaliado foi novo AVC ou morte por qualquer causa. A redução do risco relativo com uso da ticlopidina foi de 12%. No entanto, a incidência de efeitos colaterais com a ticlopidina (semelhantes ao do estudo CATS) foi maior do que com o uso do AAS. O estudo AAASPS7 selecionou quase 2.000 pacientes da raça negra que haviam apresentado um AVC recente. Os pacientes foram randomizados para receber ticlopidina (250mg 2x/dia) ou AAS (325mg 2x/dia). Os desfechos avaliados foram novo AVC, IAM ou morte por causa cardiovascular. Houve uma incidência de eventos de 14,7% no grupo da ticlopidina contra 12,3% no grupo AAS, porém sem diferença estatisticamente significativa. Os efeitos colaterais com o uso da ticlopidina foram semelhantes aos estudos



anteriores. ***Considerando o maior perfil de eventos adversos sérios com uso da ticlopidina e opção terapêutica de fármaco semelhante, o clopidogrel, o uso da ticlopidina não tem sido mais considerado como linha alternativa para o AAS.***

**Vide estudos em anexo:**

Lorga Filho A M, Azmus A D, Soeiro A M, Quadros A S, et al. Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2013; 101(3Supl.3): 1-93.

Tran H, Anand S S. Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease, and peripheral arterial disease. JAMA. 2004 Oct 20;292(15):1867-74.

**DADOS DO PROPONENTE:**

- **Autor(es) da solicitação (nome, cargo e lotação):**
  - Izabela Dias Brugugnolli - Médica - Central de Regulação SMS
  - Fernanda M. Martinez Perez - Médica - Coordenação Médica Atenção Primária em Saúde
- **Local:** Catanduva/SP
- **Data:** 28/08/2019
- **Assinatura do(s) autor(es) da solicitação:**