

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Ticlopidin AL 250

Wirkstoff: Ticlopidinhydrochlorid 250 mg pro Filmtablette

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 250 mg Ticlopidinhydrochlorid, entsprechend 219,6 mg Ticlopidin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Tablette enthält 20 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Filmtablette

Runde, weiße, bikonvexe Filmtablette.

Die Tablette darf nicht geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Prophylaxe von thrombotischem Hirninfarkt bei Patienten nach transitorischen ischämischen Attacken (TIA), reversiblen ischämischen neurologischem Defizit (RIND) bzw. zur Prophylaxe bei Patienten, die einen thrombotischen Hirninfarkt durchgemacht haben (Sekundärprophylaxe). Diese Indikationen gelten nur für Patienten, bei denen eine Behandlung mit Acetylsalicylsäure nicht vertretbar ist.

Zur Hemmung der Thrombozytenaggregation bei Hämodialysepatienten mit Shuntkomplikationen, wenn Unverträglichkeit gegenüber acetylsalicylsäurehaltigen Präparaten besteht.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene

Die übliche Dosierung bei den angegebenen Indikationen liegt für Erwachsene bei 2-mal je 1 Filmtablette Ticlopidin AL pro Tag (entsprechend 250 mg Ticlopidinhydrochlorid 2-mal täglich).

Die Tagesdosis von 500 mg Ticlopidinhydrochlorid sollte nicht überschritten werden.

Um die möglichen gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit und Diarrhö zu vermeiden bzw. zu vermindern, soll die Tagesdosis auf jeden Fall nur auf zwei Dosen verteilt zu zwei Hauptmahlzeiten (nach der Hälfte des Essens) eingenommen werden.

Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Krankheitsbild. Meist ist eine Langzeitbehandlung angezeigt.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird aufgrund fehlender Erfahrungen aus klinischen Studien nicht empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte Ticlopidin nur mit besonderer Vorsicht angewandt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- hämorrhagische Diathesen,
- Organläsionen mit Blutungsneigung, wie z.B. bei aktiven Magen-Darm-Geschwüren oder hämorrhagischem apoplektischem Insult in der akuten Phase,
- Erkrankungen mit Verlängerung der Blutungszeit,
- bestehende oder anamnestische Blutbildveränderungen, wie z.B. Leukopenie, Thrombozytopenie oder Agranulozytose.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es ist unbedingt notwendig, die zugelassenen Indikationen, Gegenanzeigen und Warnhinweise strikt einzuhalten.

Hämatologische und hämorrhagische Nebenwirkungen können auftreten. Nach Markteinführung wurde über Agranulozytose, Panzytopenie und seltene Fälle von Leukämie berichtet.

Schwerwiegende, manchmal tödlich verlaufende hämatologische oder hämorrhagische Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) können auftreten, insbesondere in Zusammenhang mit:

- unzureichenden Kontrolluntersuchungen, spät gestellter Diagnose und ungeeigneten therapeutischen Maßnahmen beim Auftreten von Nebenwirkungen,
- gleichzeitiger Anwendung von Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern wie Acetylsalicylsäure und anderen nichtsteroidalen Entzündungshemmern. Nach einer STENT-Implantation jedoch sollte Ticlopidin etwa einen Monat lang mit Acetylsalicylsäure (100 bis 325 mg pro Tag) kombiniert werden.

Überwachung der hämatologischen Parameter

Kontrollen des Blutbildes mit Differenzialblutbild und der Thrombozytenzahl sind vor Beginn und in 14-tägigen Abständen während der ersten 3 Monate der Behandlung mit Ticlopidin erforderlich sowie innerhalb von 15 Tagen nach Absetzen von Ticlopidin, falls die Behandlung innerhalb der ersten 3 Monate beendet wird.

Sinkt die Neutrophilenzahl unter 1.500/mm³ ab, so ist sofort eine zweite Blutuntersuchung durchzuführen. Bestätigen Laboruntersuchungen das Vorliegen einer Neutropenie (<1.500 neutrophile Granulozyten/mm³) oder Thrombopenie (< 100.000 Thrombozyten/mm³), so ist die Behandlung mit Ticlopidin abzubrechen.

Diese Blutbildveränderungen werden im Allgemeinen während der ersten 3 Monate nach Beginn der Behandlung gesehen und sind nicht immer mit Anzeichen einer Infektion oder anderen klinischen Symptomen kombiniert.

Gewöhnlich führt der Therapieabbruch zu einer Normalisierung des Blutbildes. Aufgrund der langen Plasmahalbwertszeit von Ticlopidinhydrochlorid wird empfohlen, bei jedem Patienten, der aus irgendeinem

Grund innerhalb der ersten 90 Tage die Behandlung mit Ticlopidin abbricht, zwei Wochen nach Behandlungsende ein zusätzliches Gesamtblutbild, mit einem Differenzialblutbild der weißen Blutzellen zu erstellen. Die hämatologischen Parameter einschließlich der Anzahl von Leukozyten und Thrombozyten sollten so lange kontrolliert werden, bis sie sich wieder normalisiert haben.

Klinische Überwachung

Aufklärungspflicht

Der Patient muss über die charakteristischen Anzeichen und Symptome einer Neutropenie (Fieber, Halsentzündungen, Mundgeschwüre), einer Thrombozytopenie und/oder gestörter Hämostase (verlängerte oder ungewöhnliche Blutungen, Ekchymose, Purpura, Teerstuhl) oder Zeichen einer TTP (siehe unten) informiert sein.

Der Patient muss angehalten werden Ticlopidin AL bei Auftreten eines dieser Symptome nicht weiter einzunehmen und umgehend einen Arzt aufzusuchen. Die Entscheidung zur Wiederaufnahme der Behandlung mit Ticlopidin AL kann nur unter Berücksichtigung des klinischen Zustandes und der Laborbefunde getroffen werden.

Dem Patienten sollen auch Symptome einer Hepatitis (z.B. Gelbsucht, heller Stuhl, dunkler Urin) erklärt werden; er soll dazu angehalten werden, entsprechende Symptome dem Arzt zu berichten.

Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP, Moschcowitz-Syndrom)

Klinische Anzeichen einer selten auftretenden, potenziell tödlichen Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) sind: Thrombozytopenie, hämolytische Anämie, neurologische Symptome, die denen einer TIA oder eines Schlaganfalls gleichen, oder Zeichen einer Nierenschädigung und Fieber.

Eine TTP kann plötzlich auftreten; die meisten Fälle wurden innerhalb der ersten 8 Wochen nach Therapiebeginn berichtet.

Bei Verdacht auf eine TTP sollen wegen des Risikos eines tödlichen Verlaufs Spezialisten hinzugezogen werden.

Eine Therapie mit Plasmapherese kann die Prognose deutlich verbessern. Da die Gabe von Thrombozyten zu verstärkter Thrombosierung führen kann, sollte sie möglichst unterbleiben.

Hämostase/Blutungskomplikationen und Operationen

Patienten mit erhöhter Blutungsneigung, z.B. nach Traumata, Operationen oder anderen pathologischen Zuständen, sind sorgfältig zu überwachen.

Ticlopidin sollte nicht in Kombination mit Heparinen, oralen Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). In Ausnahmefällen einer Kombinationstherapie ist eine engmaschige Überwachung des klinischen Bildes und der Laborwerte erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

Bei bevorstehenden, auch kleineren operativen Eingriffen (z.B. Zahnextraktionen) ist die verlängerte Blutungszeit zu beachten. In Betracht des mit der Anwendung von Ticlopidin AL verbundenen hämorrhagischen Ri-

sikos sollte vor Wahleingriffen die Behandlung wo immer möglich mindestens 10 Tage vor der Operation abgesetzt werden (außer in den Fällen, in denen der plättchenfunktionshemmende Effekt ausdrücklich erwünscht ist).

Im Falle einer Notfall-Operation können folgende drei Mittel entweder allein oder in Kombination eingesetzt werden, um das Risiko von Blutungen und verlängerter Blutungszeit zu limitieren

- die Gabe von 0,5 bis 1 mg/kg Methylprednisolon i.v., ggf. wiederholt,
- Desmopressin in einer Dosis von 0,2 bis 0,4 Mikrogramm/kg,
- Plättchentransfusionen.

Leberfunktionsstörungen

Da Ticlopidin hauptsächlich in der Leber metabolisiert wird, sollte es bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Bei Verdacht auf Leberfunktionsstörungen sollten die Leberwerte kontrolliert werden, besonders während der ersten Monate der Behandlung. Bei klinischen Anzeichen einer Hepatitis oder eines Ikterus soll Ticlopidin abgesetzt und ein Leberfunktionstest durchgeführt werden.

Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion sind in kontrollierten klinischen Studien keine unerwarteten Probleme aufgetreten. Für Patienten mit stärkerer Einschränkung der Nierenfunktion liegen keine Erfahrungen zur Dosisanpassung vor.

Dennoch kann es bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nötig sein, die Dosis von Ticlopidin zu reduzieren oder die Therapie sogar vollständig abzusetzen, wenn es zu hämorrhagischen oder hämatopoetischen Problemen kommt.

Alle Patienten sollten hinsichtlich Anzeichen klinischer Veränderungen und Symptomen von Nebenwirkungen sorgfältig überwacht werden, insbesondere während der ersten 3 Monate der Behandlung.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Ticlopidin AL nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen

Arzneimitteln und sonstige

Wechselwirkungen

Kombinationen mit erhöhtem Blutungsrisiko:

Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR)

Erhöhtes Blutungsrisiko (Verstärkung der thrombozytenaggregationshemmenden und der NSAR-Wirkung auf die Magen-Darm-Schleimhaut). Lässt sich eine Kombination mit solchen Arzneimitteln nicht vermeiden, so sind engmaschige Kontrollen erforderlich.

Thrombozytenaggregationshemmer

Erhöhtes Blutungsrisiko (Verstärkung der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung). Lässt sich eine Kombination mit

solchen Arzneimitteln nicht vermeiden, so sind engmaschige Kontrollen erforderlich.

Salicylatderivate bzw. Acetylsalicylsäure (ASS)

Erhöhtes Blutungsrisiko (Verstärkung der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung sowie der Effekte der Salicylatderivate auf die Magen-Darm-Schleimhaut). Lässt sich eine Kombination mit solchen Arzneimitteln nicht vermeiden, so sind engmaschige Kontrollen erforderlich. Bezüglich einer STENT-Implantation siehe Abschnitt 4.4.

Bei Umstellung von acetylsalicylsäurehaltigen Präparaten auf Ticlopidin AL ist zu beachten, dass eine noch vorhandene Wirkung von Acetylsalicylsäure durch Ticlopidin verstärkt werden kann.

Orale Antikoagulantien

Erhöhtes Blutungsrisiko (Kombination der antikoagulatorischen und der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung). Lässt sich eine Kombination mit solchen Arzneimitteln nicht vermeiden, so sind engmaschige klinische Kontrollen sowie Kontrollen der Gerinnungsparameter (INR) erforderlich.

Heparin

Erhöhtes Blutungsrisiko (Kombination der antikoagulatorischen und der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung). Lässt sich eine Kombination nicht vermeiden, so sind engmaschige klinische Kontrollen sowie Kontrollen der Gerinnungsparameter (aPTT) erforderlich.

Cimetidin

Die chronische Verabreichung von Cimetidin erhöht die Ticlopidin-Plasmaspiegel signifikant.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer SSRI

Da SSRI die Thrombozytenaktivierung beeinflussen und das Blutungsrisiko erhöhen, sollte die gleichzeitige Anwendung von SSRI und Ticlopidin mit Vorsicht erfolgen.

Pentoxifyllin

Aufgrund des verstärkten Blutungsrisikos sollte die gleichzeitige Anwendung von Pentoxifyllin und Ticlopidin mit Vorsicht erfolgen.

Besondere Vorsicht ist bei folgenden Kombinationen geboten:

Theophyllin

Anstieg der Theophyllin-Plasma-Konzentration und dadurch erhöhtes Risiko einer Überdosierung (Reduktion der Gesamtplasmaplearance von Theophyllin). Klinische Kontrollen und, wenn notwendig, Laboruntersuchungen (Theophyllin-Spiegel) sind erforderlich. Die Theophyllin-Dosis ist während und auch nach einer Behandlung mit Ticlopidin anzupassen.

Digoxin

Bei gleichzeitiger Gabe von Digoxin kommt es zu einer leichten Abnahme (ca. 15%) der Digoxin-Plasmaspiegel. Dies lässt kaum eine Änderung des therapeutischen Effektes von Digoxin erwarten.

Phenytoin

In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass Ticlopidin die Plasma-Proteinbindung von Phenytoin nicht beeinflusst. Der Einfluss von

Ticlopidin und seiner Metaboliten auf die Plasmaproteinbindung wurde jedoch *in vivo* noch nicht untersucht. In seltenen Fällen wurde bei gleichzeitiger Behandlung mit Ticlopidin über erhöhte Phenytoin-Plasmaspiegel und Phenytoin-Toxizität berichtet. Daher sollte die gleichzeitige Behandlung mit Phenytoin und Ticlopidin mit Vorsicht erfolgen, und gegebenenfalls sollten die Plasmaspiegel von Phenytoin wiederholt bestimmt werden.

Weitere Angaben zu Arzneimittelwechselwirkungen

Die chronische Verabreichung von Phenobarbital zeigte bei einer Untersuchung an gesunden Probanden keinen Einfluss auf die Hemmung der Plättchenaggregation durch Ticlopidin.

Die Plasmahalbwertszeit von Phenazon, das über das mikrosomale hepatische Enzymsystem (Cytochrom-P450-System) metabolisiert wird, erfährt durch therapeutische Dosen von Ticlopidin eine Verlängerung um 25%. Für Substanzen, die ähnlich metabolisiert werden (z.B. bestimmte Beruhigungs- und Schlafmittel), ist eine analoge Wirkung zu erwarten. Auch bei Patienten mit Leberschaden ist mit einer Verlängerung der Plasmahalbwertszeit zu rechnen. In diesen Fällen ist insbesondere für Substanzen mit geringer therapeutischer Breite zu Beginn und am Ende einer Begleitbehandlung mit Ticlopidin eine Dosisanpassung vorzunehmen, um optimale therapeutische Blutspiegel aufrechtzuerhalten.

Klinisch relevante Interaktionen mit Betarezeptorenblockern, Kalziumantagonisten und Diuretika wurden in klinischen Studien bislang nicht beobachtet.

In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass Ticlopidin keinen Einfluss auf die Plasmaproteinbindung von Propranolol hat.

Bei der Gabe von Ticlopidin nach Antazida werden 20–30% niedrigere Ticlopidin-Plasmaspiegel beobachtet.

Bei gleichzeitiger Gabe von Ciclosporin wurde sehr selten über verringerte Ciclosporin-Blutspiegel berichtet. Der Ciclosporin-Spiegel sollte kontrolliert, die Dosis gegebenenfalls angepasst werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Sicherheit einer Anwendung von Ticlopidin bei Schwangeren liegen keine ausreichenden Daten vor. Tierstudien haben in hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Daher sollte Ticlopidin in der Schwangerschaft nicht eingenommen werden, es sei denn, die Anwendung wird als unbedingt notwendig erachtet.

Stillzeit

Tierexperimentelle Studien an Ratten haben gezeigt, dass Ticlopidin in die Muttermilch übergeht. Zur Sicherheit einer Anwendung von Ticlopidin bei stillenden Frauen liegen keine ausreichenden Daten vor. Da nicht bekannt ist, ob Ticlopidin beim Menschen in die Muttermilch übergeht, sollte Ticlopidin während der Stillzeit außer bei zwingender Indikation nicht eingenommen werden. Wird

eine Anwendung während der Stillzeit notwendig, sollte abgestellt werden.

Fertilität

Störungen der Fertilität wurden in tierexperimentellen Studien an Ratten nicht beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Nebenwirkungen von Ticlopidin, wie beispielsweise Schwindel, können die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis

< 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

Notwendige Blutbildkontrollen und weitere Hinweise siehe Abschnitt 4.4.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften muss bei einer Überdosierung mit einem erhöhten Blutungsrisiko gerechnet werden.

Neben einer sorgfältigen Überwachung der Patienten werden induziertes Erbrechen, Magenspülung und andere allgemein unterstützende Maßnahmen empfohlen.

Ticlopidin ist nicht dialysierbar.

Zur Korrektur einer verlängerten Blutungszeit kann die Gabe von Kortikosteroiden mit

Organklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> ¹	Blutbildveränderungen wie Neutropenie, einschließlich schwerer Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4), oder Agranulozytose, typischerweise mit Reduktion der Myeloid-Vorläufer-Zellen im Knochenmark.	Thrombozytopenie (< 80.000/mm ³) isoliert oder in Kombination mit hämolytischer Anämie. Sepsis und septischer Schock können tödlich verlaufende Komplikationen bei Agranulozytose sein.	Knochenmarkaplasie, Panzytopenie, potenziell letal verlaufende thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP, Moschowitz-Syndrom). Klinische Anzeichen einer TTP sind: Thrombozytopenie, Hämolysezeichen, Fieber, neurologische Symptome, die denen einer TIA oder eines Schlaganfalls gleichen, oder Zeichen einer Nierenschädigung. Leukämie, Thrombozytose (siehe Abschnitt 4.4).		Über hämatologische und hämorrhagische Nebenwirkungen mit lebensbedrohlichem Verlauf wurde berichtet.
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>				Immunologische Reaktionen mit verschiedenen Erscheinungsbildern, wie z.B. allergische Hautreaktionen, Quincke-Ödem, Vaskulitis, Anaphylaxie, Arthralgie, allergische Pneumopathie, Lupus erythematodes, Nephritis, Eosinophilie, allergische Nephropathie, zum Teil bis hin zum Nierenversagen.	
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>		Anorexie			
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>			Schlaflosigkeit, Nervosität, depressive Verstimmung.		
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Schwindel, Kopfschmerzen.	Benommenheit, Sensibilitätsstörungen (periphere Neuropathie), Veränderung der Geschmacksempfindung.	Tinnitus		

Ticlopidin AL 250

ALIUD PHARMA®

Fortsetzung Tabelle

Organklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<i>Herzerkrankungen</i>			Herzklopfen		
<i>Gefäßerkrankungen</i>		Hämorrhagische Nebenwirkungen wie Hämatome, Ekchymosen, Epistaxis, Hämaturie sowie gastrointestinale Blutungen. Konjunktivale Hämorrhagie. Peri- bzw. postoperative Blutungen sind beobachtet worden. Hämorrhagische Nebenwirkungen, die schwere und manchmal tödliche Auswirkungen haben können, wurden beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).	Intrakranielle Blutungen		
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Gastrointestinale Störungen (z.B. Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen etc.). Diese vor allem in den ersten 3 Monaten auftretenden, meist moderat ausgeprägten Nebenwirkungen klingen jedoch im Verlauf der Therapie häufig innerhalb 1–2 Wochen spontan ab.	Gastroduodenales Geschwür		Schwere Diarrhö mit Colitis (einschließlich lymphozytärer Colitis). Bei schweren Verlaufsformen ist ein Therapieabbruch notwendig. Im Falle einer schweren Diarrhö ist, wenn notwendig, eine Rehydratation durchzuführen.	
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Anstieg der Leberenzyme, Anstieg der alkalischen Phosphatasen und Transaminasen. Die höchsten Werte wurden während der ersten 4 Behandlungsmonate gemessen (siehe Abschnitt 4.4).	Anstieg von Bilirubin	Leberfunktionsstörungen wie Hepatitis (zytolytisch und/oder cholestatisch) und cholestaticem Ikterus in den ersten Behandlungsmonaten.	Fälle von Leberfunktionsstörungen, z.B. Hepatitis mit tödlichem Ausgang, fulminante Hepatitis.	
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Hautausschläge, insbesondere makulopapulös oder urtikariell, oft von Pruritus begleitet. Diese Hautausschläge können stark ausgeprägt sein und in generalisierter Form auftreten	Exfoliative Dermatitis		Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und Lyell-Syndrom wurde berichtet.	Allergische Hautreaktionen (z.B. Exantheme, Pruritus oder Urtikaria), die gewöhnlich innerhalb der ersten 3 Behandlungsmonate auftreten, sind nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 11 Tagen zu sehen. Wenn die Behandlung unterbrochen wird, bilden sich die Symptome innerhalb weniger Tage zurück.
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		Asthenie, Schmerzen unterschiedlicher Lokalisation.	Schwitzen, Unwohlsein.	Isoliert auftretendes Fieber	

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

Organklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Untersuchungen	Die Langzeitbehandlung mit Ticlopidin führt zu höheren Serumwerten von High-Density-Lipoprotein (HDL), Low-Density-Lipoprotein (LDL), Very-Low-Density-Lipoprotein (VLDL), Cholesterin und Triglyzeriden. ²				

¹ Differenzialblutbilder wurden in zwei großen klinischen Studien an 2.048 TIA/Schlaganfall-Patienten, die mit Ticlopidin behandelt wurden, engmaschig durchgeführt (multizentrische, kontrollierte klinische Studien CATS und TASS) (siehe Abschnitt 4.4).

² 1 bis 4 Monate nach Beginn der Therapie liegen die Serumspiegel 8–10% über den Ausgangswerten. Ein weiterer Anstieg im weiteren Therapieverlauf wird nicht registriert. Das Verhältnis der Lipoprotein-Subfraktionen (insbesondere HDL zu LDL) bleibt unverändert. Wie klinische Studien belegen, ist diese Wirkung nicht mit Alter, Geschlecht, Alkoholgenuss oder Diabetes korreliert. Auch besteht kein Zusammenhang zu einem kardiovaskulären Risiko. Siehe auch Abschnitt 4.4.

vasokonstriktiven Eigenschaften (Methylprednisolon, Anwendung gemäß Herstellerangaben), DDAVP (Desmopressin, Anwendung gemäß Herstellerangaben) erwogen werden. Wenn eine sofortige Korrektur der verlängerten Blutungszeit notwendig ist, kann eine Thrombozytentransfusion die Wirkung von Ticlopidin rückgängig machen (siehe Abschnitt 4.4).

In tierexperimentellen Untersuchungen wurden nach Überdosierung zuweilen schwere gastrointestinale Störungen beobachtet.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin ATC-Code: B01AC05

Ticlopidin ist ein ADP-antagonisierender Plättchenfunktionshemmer mit einem eigenständigen pharmakologischen Profil. Oral verabreicht bewirkt die Substanz eine dosis- und zeitabhängige Hemmung der Thrombozytenaggregation sowie der Freisetzung von Plättchenfaktoren und eine Verlängerung der Blutungszeit. Die Substanz weist keine signifikante *In-vitro*-Aktivität auf, ein aktiver Metabolit konnte beim Menschen jedoch bislang nicht nachgewiesen werden.

Ticlopidin greift in die Thrombozytenmembranfunktion ein, indem es die ADP-induzierte Plättchenfibrinogenbindung und die Plättchen-Plättchen-Interaktionen hemmt. Der genaue Wirkungsmechanismus ist nicht vollständig geklärt; im Gegensatz zu Acetylsalicylsäure wirkt Ticlopidin jedoch nicht über eine Beeinflussung des Prostacyclin-Thromboxan-Antagonismus. Auch die cAMP-Konzentration in Plättchen scheint für die Wirkung von Ticlopidin keine Bedeutung zu haben.

Bei therapeutischen Dosen wird die durch ADP in einer Konzentration von 2,5 µmol/l induzierte Plättchenaggregation zu 50–70% gehemmt. Niedrigere Dosierungen weisen eine entsprechend geringere Hemmwirkung auf.

Eine Hemmung der Plättchenaggregation ist innerhalb von 2 Tagen nach Verabreichung von 2-mal 250 mg Ticlopidinhydrochlorid/

Tag nachweisbar. Das Maximum dieser Wirkung tritt nach 5- bis 8-tägiger Behandlung mit 2-mal täglich 250 mg ein.

Die Wirkung von Ticlopidin auf die Plättchenfunktion ist irreversibel. So werden die Fibrinogenbindung nach dem Waschen der Plättchen und die Plättchenaggregation nach Resuspension der Plättchen im gepufferten Medium gehemmt.

Die mittels Simplate-Template-Methode bei einem Manschettendruck von 40 mmHg bestimmte Blutungszeit wird gegenüber den Ausgangswerten um das Zweifache verlängert. Die Blutungszeitverlängerung ohne Stauung ist deutlich weniger ausgeprägt.

Nach Absetzen der Ticlopidin-Behandlung normalisieren sich Blutungszeit und andere Plättchenfunktionstests bei der Mehrzahl der Patienten innerhalb einer Woche. Bei den empfohlenen therapeutischen Dosen hat Ticlopidin über die Hemmung der Plättchenfunktion hinaus keine andere signifikante pharmakologische Wirkung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach einmaliger oraler Gabe einer therapeutischen Dosis von Ticlopidinhydrochlorid erfolgt eine rasche, nahezu vollständige Resorption. Spitzenplasmawerte treten etwa 2 Stunden nach Verabreichung auf. Durch die Einnahme von Ticlopidin nach den Mahlzeiten verbessert sich die Bioverfügbarkeit. Da gegenwärtig keine injizierbare Form von Ticlopidin zur Verfügung steht, lässt sich die absolute Bioverfügbarkeit nicht bestimmen.

Steady-State-Plasmaspiegel werden bei Gabe von 2-mal täglich 250 mg Ticlopidinhydrochlorid nach 7–10 Tagen erreicht. Die durchschnittliche terminale Eliminationshalbwertszeit im *Steady State* beträgt annähernd 30–50 Stunden. Die Hemmung der Plättchenaggregation korreliert jedoch nicht mit den Plasmakonzentrationen der Substanz.

Ticlopidin ist reversibel (zu 98%) an Plasmaproteine, vorwiegend Serumalbumin und Lipoproteine, gebunden. Die Bindung an diese beiden Proteine ist über einen großen Konzentrationsbereich nicht gesättigt. Demgegenüber zeigt die Bindung an saures Alpha₁-Glykoprotein eine Sättigung. Einige

der Metaboliten sind kovalent an Plasmaproteine gebunden.

Die Metabolisierung von Ticlopidin erfolgt hauptsächlich in der Leber. Im Urin ist kein unverändertes Ticlopidin nachweisbar. Nach oraler Gabe radioaktiv markierten Ticlopidins wurden 50–60% der Radioaktivität im Urin und 23–30% in den Faeces wiedergefunden. Es besteht ein enterohepatischer Kreislauf.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen weisen nach einmaliger und wiederholter Verabreichung höhere Plasmakonzentrationen unveränderten Ticlopidins auf als gesunde Probanden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

In Untersuchungen zur akuten Toxizität fanden sich nach peroraler Verabreichung LD₅₀-Werte zwischen 600–850 mg (Maus) und 1.500–1.938 mg Ticlopidinhydrochlorid/kg KG (Ratte). Beim Pavian wird die orale LD₅₀ mit über 5 g/kg KG angegeben.

Ein genauer Wert ließ sich wegen des ausgeprägt emetischen Effektes bei dieser Tierart nicht feststellen. Die Symptome, die zum Tod führten, manifestierten sich mit steigender Wirkdosis als nervöse Störungen.

Chronische Toxizität

In Studien zur chronischen Toxizität an Ratte und Pavian erwies sich die Leber als das vor allem betroffene Organ. Die Ergebnisse der Tierversuche (bei Ratte und Pavian: Gewichtszunahme der Leber, Erhöhung des Cytochroms P450 mit leichter Hemmwirkung seiner Aktivität; bei Ratte außerdem: Hypercholesterinämie, Hypertrophie der Hepatozyten, Proliferation des ER) lassen sich jedoch nicht ohne Weiteres auf den Menschen übertragen.

Ähnlich verhält es sich mit den Resultaten spezifischer Hämatotoxizitätsstudien. Es fand sich kein geeignetes Tiermodell, mit dem sich die Blutbildveränderungen beim Menschen erklären lassen.

Reproduktionstoxizität

Untersuchungen zur Reproduktionstoxikologie bei Ratte, Maus und Kaninchen lieferten keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung von Ticlopidin.

Die höchste verabreichte Dosis bei der Maus (200 mg Ticlopidinhydrochlorid/kg/Tag) und maternaltoxische Dosen bei der Ratte (400 mg/kg/Tag) führten bei beiden Tierarten zu Anzeichen einer Fetotoxizität (Zunahme der fetalen Resorptionen, Minderung des fetalen Wachstums, Ossifikationsstörungen). Beim Kaninchen hatten selbst maternaltoxische Dosen von 200 mg Ticlopidinhydrochlorid/kg/Tag keinen Einfluss auf die Feten.

Störungen der Fertilität wurden nicht beobachtet.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Hinweise auf ein mutagenes oder kanzerogenes Potenzial von Ticlopidin liegen nicht vor.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Macrogol 6000, Maisstärke, Stearinsäure, Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterverpackungen

Originalpackung mit 20, 90 und 100 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

47426.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

24.01.2000/10.07.2012

10. Stand der Information

März 2018

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin