

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TIKLYD
250 mg
Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Tiklyd Filmtabletten sind weiß, rund, bikonvex und mit einem Film überzogen.

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 pro Tag. 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 in klinischen Studien nicht empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Da Ticlopidin hauptsächlich in der Leber metabolisiert wird, sollte Tiklyd bei Patienten mit Lebererkrankungen mit besonderer Vorsicht angewandt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Tiklyd darf nicht angewendet werden bei hämorrhagischen Diathesen, Erkrankungen mit Verlängerung der Blutungszeit sowie Organläsionen mit Blutungsneigung, wie z. B. akuten Magen-Darm-Geschwüren oder hämorrhagischem apoplektischem Insult.

Auch bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile sowie bei bestehenden oder aus der Anamnese hervorgehenden Blutbildveränderungen, wie z. B. Leukopenie, Thrombozytopenie oder Agranulozytose, darf Tiklyd nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es ist unbedingt notwendig, die zugelassenen Indikationen, Gegenanzeigen und Warnhinweise von Tiklyd strikt zu beachten.

Hämatologische und hämorrhagische Nebenwirkungen können auftreten. Nach Markteinführung wurde über Agranulozytose, Pancytopenie und in seltenen Fällen über Leukämie berichtet.

Schwere, teilweise fatale Verlaufsformen hämatologischer oder hämorrhagischer Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) können auftreten, insbesondere in Verbindung mit:

- unzureichenden Kontrolluntersuchungen, bei zu spät gestellter Diagnose von Nebenwirkungen und falschen Maßnahmen zu deren Behandlung,
- gleichzeitiger Anwendung von anderen Arzneimitteln, die die Blutungsneigung erhöhen, wie z. B. Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern wie Acetylsalicylsäure und anderen nichtsteroidalen Entzündungshemmern (vgl. Abschnitt 4.5). Nach einer STENT-Implantation hingegen sollte Tiklyd einen Monat lang mit Acetylsalicylsäure (100 bis 325 mg pro Tag) kombiniert werden.

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

Blutbildveränderungen

Vor Beginn und während der ersten 3 Monate der Behandlung mit Tiklyd sind zum frühzeitigen Erkennen einer beginnenden Blutbildveränderung Kontrollen des Differenzialblutbildes und der Thrombozytenzahl in 14-tägigen Abständen erforderlich. Sollte aus irgendwelchen Gründen die Therapie mit Tiklyd innerhalb der ersten 3 Monate abgebrochen werden, so ist aufgrund der langen Plasmahalbwertszeit von Ticlopidinhydrochlorid eine weitere Kontrolle des Differenzialblutbildes und der Thrombozytenzahl 14 Tage nach Therapieende durchzuführen. Gewöhnlich führt der Therapieabbruch zu einer Normalisierung des Blutbildes. Das Differenzialblutbild sollte so lange kontrolliert werden, bis sich die Zahl der Leukozyten und Thrombozyten wieder normalisiert hat.

Sinkt die Neutrophilenzahl unter $1.500/\text{mm}^3$ ab, so ist sofort eine zweite Blutuntersuchung durchzuführen. Bestätigten Laboruntersuchungen das Vorliegen einer Neutropenie (< 1.500 neutrophile Granulozyten/ mm^3) oder Thrombopenie (< 100.000 Thrombozyten/ mm^3), so ist die Behandlung mit Tiklyd abzubrechen.

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

Blutungskomplikationen und Operationen

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

Tiklyd sollte nicht in Kombination mit Heparinen, oralen Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern verabreicht werden. In Ausnahmefällen einer Kombinationstherapie ist eine engmaschige Überwachung des klinischen Bildes und der Laborwerte erforderlich (siehe auch weitere Angaben in den Abschnitten 4.4 und 4.5). Bei bevorstehenden, auch kleineren operativen Eingriffen (z. B. Zahnextraktionen) ist die verlängerte Blutungszeit zu beachten. Vor Wahleingriffen sollte die Behandlung wo immer möglich 10 Tage vor der Operation abgesetzt werden (außer in den Fällen, in denen der plättchenfunktionshemmende Effekt ausdrücklich erwünscht ist) unter Berücksichtigung des mit der Anwendung von Tiklyd verbundenen hämorrhagischen Risikos.

Im Falle einer nicht geplanten Operation kann zur Minimierung eines Risikos von Blutungen und verlängerten Blutungszeiten die Gabe von Kortikosteroiden mit vasokonstriktiven Eigenschaften (0,5 bis 1 mg/kg Methylprednisolon i. v., ggf. wiederholt), von DDAVP (Desmopressin in einer Dosis von 0,2 bis 0,4 Mikrogramm/kg) oder von im Gewebetyp vergleichbarem Plättchenkonzentrat allein oder in Kombination erwogen werden.

Kreuzreaktionen unter Thienopyridinen

Patienten sollten zu ihrer Vorgeschichte bezüglich einer Überempfindlichkeit gegenüber anderen Thienopyridinen (wie z. B. Clopidogrel, Prasugrel) befragt werden, da über Fälle von Kreuzreaktionen berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8). Thienopyridine können leichte bis schwere allergische Reaktionen (z. B. Hautausschläge und Angioödem) oder hämatologische Reaktionen (z. B. Thrombozytopenie und Neutropenie) auslösen. Bei Patienten, die zuvor durch ein Thienopyridin eine allergische Reaktion und/oder eine hämatologische Reaktion entwickelten, kann ein erhöhtes Risiko bestehen, dass bei einem anderen Thienopyridin dieselbe oder eine andere Reaktion auftritt. Eine Überwachung auf Kreuzreaktionen wird empfohlen.

Leberfunktionsstörungen

Da Tiklyd vorwiegend in der Leber metabolisiert wird, sollte Tiklyd bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Während der ersten Behandlungsmonate kann es zu Leberfunktionsstörungen wie Hepatitis und Ikterus kommen, die unter Umständen lebensbedrohlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Verdacht auf Leberfunktionsstörungen sollten die Leberwerte kontrolliert werden, besonders während der ersten 4 Monate der Behandlung.

Bei klinischen Anzeichen einer Hepatitis oder eines Ikterus soll Tiklyd abgesetzt und ein Leberfunktionstest durchgeführt werden.

Thrombotisch-thrombozytopenische

Purpura (TTP; Moschcowitz-Syndrom)

Klinische Anzeichen einer selten auftretenden, potenziell letal verlaufenden TTP sind: Thrombozytopenie, hämolytische Anämie, Fieber, neurologische Symptome, die denen einer TIA oder eines Schlaganfalls gleichen, oder Zeichen einer Nierenschädigung. Die Symptome können plötzlich und in unterschiedlicher Ausprägung und Kombination auftreten. Die meisten Fälle wurden innerhalb der ersten 8 Wochen nach Therapiebeginn dokumentiert.

Wegen des Risikos eines letalen Verlaufs sollte bei Verdacht auf eine TTP ein Hämatologe hinzugezogen bzw. der Patient in eine entsprechende Klinik eingewiesen werden.

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

Aufklärungspflicht

Jeder Patient, der Tiklyd einnimmt, muss von seinem Arzt angehalten werden, Symptome, die Zeichen einer Neutropenie (Fieber, Halsentzündung, Mundgeschwüre), einer Thrombozytopenie und/oder gestörten Hämostase (verlängerte oder ungewöhnliche Blutungen, Hämatome, Purpura, Teerstuhl) oder einer TTP (s. o.) darstellen können, zu berichten. Es ist wichtig, den Patienten aufzuklären, dass er beim Auftreten dieser Symptome Tiklyd nicht weiter einnehmen und umgehend einen Arzt aufsuchen soll. Es sollte sofort eine Blutbildkontrolle erfolgen. Der behandelnde Arzt entscheidet dann anhand des klinischen Zustandes und anhand von Laborbefunden, ob die Behandlung mit Tiklyd wieder aufgenommen wird.

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.

Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion sind in kontrollierten klinischen Studien keine unerwarteten Probleme aufgetreten. Für Patienten mit schwerwiegenderen Nierenfunktionsstörungen liegen keine Erfahrungen zur Dosisanpassung vor. Dennoch kann es bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nötig sein, die Dosis von Tiklyd zu reduzieren oder die Therapie sogar vollständig abzusetzen, wenn es zu hämorrhagischen oder hämatopoetischen Problemen kommt.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Tiklyd bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungsverstärkung

Aufgrund potenzieller additiver Effekte besteht bei gleichzeitiger Anwendung von

Tiklyd und Arzneimitteln, die die Blutungsneigung erhöhen, ein verstärktes Blutungsrisiko. Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die die Blutungsneigung erhöhen, sollte mit Vorsicht erfolgen.

Die Begleitbehandlung mit folgenden Arzneimitteln, die die Blutungsneigung erhöhen, sollte aufgrund des verstärkten hämorrhagischen Risikos vermieden werden:

- nichtsteroidale Antiphlogistika wie Acetylsalicylsäure und andere Salicylate (verstärkte Hemmung der Thrombozytenaggregation und Verstärkung des Effektes von nichtsteroidalen Antiphlogistika auf die Magen-Darm-Schleimhaut),
- Thrombozytenaggregationshemmer (verstärkte Hemmung der Thrombozytenaggregation),
- orale Antikoagulantien, Heparine (Kombination von gerinnungshemmender Wirkung und Hemmung der Thrombozytenaggregation).

Lässt sich eine Kombination von Tiklyd mit solchen Arzneimitteln nicht vermeiden, so sind eine engmaschige Überwachung des klinischen Bildes und engmaschige Laborkontrollen (z. B. aPTT bei Heparintherapie oder INR bei Therapie mit oralen Antikoagulantien) zur Überprüfung der Hämostase erforderlich. Bezüglich einer STENT-Implantation siehe Abschnitt 4.4.

Da selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) die Thrombozytenaktivierung beeinflussen und das Blutungsrisiko erhöhen, sollte die gleichzeitige Anwendung von SSRI und Ticlopidin mit Vorsicht erfolgen.

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

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

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

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Tiklyd und Theophyllin kommt es zu einem Anstieg des Theophyllin-Plasmaspiegels (Reduktion der Gesamtplasmaclearance von Theophyllin). Wegen des Risikos einer Überdosierung ist ein klinisches Monitoring notwendig und bei Bedarf sind die Theophyllin-Plasmaspiegel zu bestimmen. Die Theophyllin-Dosis ist während und auch nach einer Behandlung mit Tiklyd anzupassen.

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 nach Beendigung einer Be-

gleitbehandlung mit Tiklyd eine Dosisanpassung vorzunehmen, um optimale therapeutische Blutspiegel aufrechtzuerhalten.

Bei gleichzeitiger Gabe von Tiklyd und (S)-Ketamin kann es zu einem Anstieg der (S)-Ketamin-Plasmaspiegel kommen, vorwiegend durch eine Hemmung des CYP2B6-vermittelten Metabolismus von (S)-Ketamin (siehe Abschnitt 5.1).

Wirkungsabschwächung

Bei gleichzeitiger Gabe von Tiklyd und Antazida werden 20–30 % niedrigere Ticlopidin-Plasmaspiegel beobachtet.

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

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

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.

Klinisch relevante Interaktionen mit Betarezeptorenblockern, Kalziumantagonisten und Diuretika wurden bislang nicht beobachtet. Wechselwirkungen mit Substanzen, die ebenfalls eine hohe Proteinbindung aufweisen, wie Propranolol oder Phenytoin, traten in In-vitro-Untersuchungen nicht auf. Da jedoch der Einfluss von Ticlopidin und seiner Metaboliten auf die Plasmaproteinbindung von Phenytoin noch nicht in vivo untersucht wurde, sollte die gleichzeitige Behandlung mit Phenytoin und Ticlopidin nur mit Vorsicht erfolgen. In seltenen Fällen wurde bei gleichzeitiger Behandlung über erhöhte Phenytoin-Plasmaspiegel und Phenytoin-Toxizität berichtet. Gegebenenfalls sollten die Plasmaspiegel von Phenytoin bestimmt und angepasst werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ticlopidin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Tierexperimentelle Studien an Ratten haben gezeigt, dass Ticlopidin in die Muttermilch übergeht. Zur Sicherheit einer Anwendung bei stillenden Frauen liegen keine Daten vor. Tiklyd sollte daher während der Stillzeit nicht eingenommen werden. Ist eine Anwendung von Tiklyd während der Stillzeit unbedingt notwendig, sollte abgestillt werden.

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

Möglicherweise auftretende Nebenwirkungen wie Schwindel oder Übelkeit können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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.

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.

Organklassen	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems¹	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 schwerwiegende Komplikationen bei Agranulozytose sein.	Knochenmarkaplasie oder Panzytopenie sowie eine potenziell letal verlaufende thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP); Moschcowitz-Syndrom), Leukämie (siehe Abschnitt 4.4), Thrombozytose		Über hämatologische Nebenwirkungen mit lebensbedrohlichem Verlauf wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen des Immunsystems				immunologische Reaktionen mit verschiedenen Erscheinungsbildern, wie z. B. allergische Reaktionen, Angioödem, Vaskulitis, Anaphylaxie, Arthralgie, allergische Pneumopathie, Lupus erythematodes, Eosinophilie, allergische Nephritis, zum Teil bis hin zum Nierenversagen	kreuzreaktive Arzneimittelüberempfindlichkeit unter Thienopyridinen (wie z. B. Clopidogrel, Prasugrel) (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie			
Psychiatrische Erkrankungen			Schlaflosigkeit, Nervosität, depressive Verstimmung		
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerzen	Sensibilitätsstörungen (periphere Neuropathie)	Benommenheit, Veränderung der Geschmacksempfindung, Tinnitus		
Herzkrankungen			Herzklopfen		
Gefäßerkrankungen		hämorrhagische Nebenwirkungen wie Hämatome, Ekchymosen, Epistaxis, Hämaturie sowie gastrointestinale Blutungen. Konjunktivale Hämorrhagie. Peribzw. postoperativ erhöhte Blutungsneigung. Hämorrhagische Nebenwirkungen, die schwere und manchmal tödliche Auswirkungen haben können, wurden beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).	intrakranielle Blutungen		

Fortsetzung Tabelle

Organklassen	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					interstitielle Lungenerkrankung aufgrund einer allergischen Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	gastrointestinale Störungen (z. B. Diarrhö, Nausea, Erbrechen etc.)	gastroduodenales Geschwür		schwere Diarrhö mit Colitis (einschließlich lymphozytärer Colitis) ²	
Leber- und Gallenerkrankungen	Anstieg der Leberenzyme, Anstieg der alkalischen Phosphatasen und Transaminasen (siehe Abschnitt 4.4)	Anstieg von Bilirubin	Leberfunktionsstörungen wie Hepatitis (zytolytisch und/oder cholestatisch) und cholestatischer Ikterus	Fälle von Leberfunktionsstörungen mit tödlichem Ausgang, fulminante Hepatitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschläge, insbesondere makulopapulöse oder urtikarielle, 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	Ekzem/Dermatitis
Allgemeine Erkrankungen		Asthenie, Schmerzen unterschiedlicher Lokalisation	Schwitzen, Unwohlsein	Fieber	
Untersuchungen	erhöhte Serumwerte von HDL, LDL, VLDL, Cholesterin und Triglyzeriden ³				

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

² Bei schweren Verlaufsformen ist ein Therapieabbruch notwendig. Im Falle einer schweren Diarrhö ist eine Rehydratation, wenn notwendig, durchzuführen. Einnahmehinweise siehe Abschnitt 4.2.

³ 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.

4.9 Überdosierung

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

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

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 vasokonstriktiven Eigenschaften (Methylprednisolon), von DDAVP (Desmopressin) oder von im Gewebetyp vergleichbarem Plättchenkonzentrat allein oder in Kombination erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, 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.

Ticlopidin ist ein starker Cytochrom-P450-(CYP)-2B6-Inhibitor. In geringerem Maße werden zudem CYP2C19 und CYP2D6 inhibiert.

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 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.

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.

Nach Absetzen der Tiklyd-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 Tiklyd 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 Plasmaspiegeln 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.

Eingeschränkte Leberfunktion

Patienten mit Leberfunktionsstörungen weisen nach einmaliger und wiederholter Verabreichung höhere Plasmaspiegel 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**

Povidon (K 30), Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, Citronensäure, Stearinsäure (Ph. Eur.), Macrogol 8000, Hypromellose, Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Hinweise erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tiklyd steht in Faltschachteln mit 20, 30, 90 und 100 Filmtabletten in PVC/Aluminiumblistertreifen zur Verfügung.

Klinikpackungen: 10 × 30 Filmtabletten und 15 × 20 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Hinweise erforderlich.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main

Telefon: (01 80) 2 22 20 10*
Telefax: (01 80) 2 22 20 11*
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).

8. ZULASSUNGSNUMMER

801.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
09.02.1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
01.12.2009

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt