Ticlopidin-ratiopharm®

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ticlopidin-ratiopharm®
250 mg Ticlopidinhydrochlorid, Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 250 mg Ticlopidinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis cremefarben, leicht konvex.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Prophylaxe von thrombotischem Hirninfarkt bei Patienten nach transitorischen ischämischen Attacken (TIA), reversiblem ischämischem 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

Dosierung

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

Die Tagesdosis von 500 mg Ticlopidinhydrochlorid sollte nicht überschritten werden.

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

Spezielle Patientengruppen

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

Kinder und Jugendliche
Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird aufgrund fehlender Erfahrungen in klinischen Studien nicht empfohlen.

Art der Anwendung
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.

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. akuten Magen-Darm-Geschwüren oder hämorrhagischem apoplektischem Insult in der akuten Phase
- Erkrankungen mit Verlängerung der Blutungszeit
- bestehende oder aus der Anamnese hervorgehende 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. Seit Markteinführung wird über Agranulozytose, Panzytopenie und in seltenen Fällen über Leukämie berichtet.

Schwere, teilweise fatale Verlaufsformen hämatologischer und 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 die Blutungsneigung fördernden Arzneimitteln, wie z. B. Antikoagulanzien oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure und anderen nichtsteroidalen Entzündungshemmern (NSAIDs) (siehe Abschnitt 4.5). Nach einer STENT-Implantation hingegen sollte Ticlopidin für einen Monat lang mit Acetylsalicylsäure (100 bis 325 mg pro Tag) kombiniert werden.

Überwachung der hämatologischen Parameter

Vor Beginn und während der ersten 3 Monate der Behandlung mit Ticlopidin sind zum frühzeitigen Erkennen einer beginnenden Blutbildveränderung Kontrollen des Differenzialblutbildes und der Thrombozytenzahl in 14-tägigen Abständen erforderlich. Wird die Behandlung mit Ticlopidin innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate beendet, so sind innerhalb von 15 Tagen nach Beendigung ebenfalls Blutbildkontrollen durchzuführen.
Anschließend sollte alle sechs Monate eine Überwachung des Blutbilds im Rahmen der Gesamtbeurteilung des Patientenzustands erfolgen.
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.

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

Sollte aus irgendwelchen Gründen die Therapie mit Ticlopidin innerhalb der ersten 90 Tage abgebrochen werden, so ist aufgrund der langen Plasmahalbwertszeit von Ticlopidinhydrochlorid eine weitere Kontrolle des Differentialblutbildes und der Thrombozytenzahl 14 Tage nach Therapieende durchzuführen.

Gewöhnlich führt der Therapieabbruch zu einer Normalisierung des Blutbildes. Blutbildparameter sollen so lange kontrolliert werden, bis sich die Zahl der Leukozyten und Thrombozyten wieder normalisiert hat.

Klinische Überwachung

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

Der Patient muss angehalten werden *Ticlopidin-ratiopharm®* bei Auftreten dieser Symptome nicht weiter einzunehmen und umgehend einen Arzt aufzusuchen. Die Entscheidung zur Wiederaufnahme der Behandlung mit *Ticlopidin-ratiopharm®* 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 letal verlaufenden thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP, Moschcowitz-Syndrom) sind: Thrombozytopenie, hämolytische Anämie, neurologische Symptome, die denen einer TIA oder eines Schlaganfalls gleichen, oder Zeichen einer Nierenschädigung und Fieber.

Diese Symptome können plötzlich und in unterschiedlicher Ausprägung und Kombination auftreten. Eine TTP kann perakut auftreten, die meisten Fälle wurden innerhalb der ersten 8 Wochen nach Therapiebeginn dokumentiert.
Wegen des Risikos eines letalen Verlaufs sollten bei Verdacht auf eine TTP Spezialisten hinzugezogen bzw. der Patient in eine entsprechende Klinik eingewiesen werden.

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

Kreuzreaktionen zwischen Thienopyridinen

Patienten sollten auf eine Überempfindlichkeit gegenüber anderen Thienopyridinen (wie z. B. Clopidogrel, Prasugrel) in der Anamnese untersucht werden, da Kreuzreaktionen zwischen Thienopyridinen berichtet wurden (siehe Abschnitt 4.8). Thienopyridine können leichte bis schwere allergische Reaktionen wie z. B. Hautausschlag, Angioödem oder hämatologische Reaktionen wie z. B. Thrombozytopenie und Neutropenie verursachen. Patienten, die zuvor eine allergische und/oder hämatologische Reaktion auf ein Thienopyridin entwickelt haben, können ein erhöhtes Risiko haben, die gleiche oder eine andere Reaktion auf ein anderes Thienopyridin zu entwickeln. Es wird empfohlen, auf Kreuzreaktionen zu überwachen.

- *Hämostase:*

Ticlopidin ist bei Patienten mit erhöhter Blutungsneigung, z. B. nach Traumata, Operationen oder anderen pathologischen Zuständen mit Vorsicht anzuwenden. Die Patienten sind sorgfältig zu überwachen.

Ticlopidin sollte nicht in Kombination mit Heparinen, oralen Antikoagulanzien 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. Vor einer geplanten Operation (Wahleingriff) sollte die Behandlung, soweit es möglich ist, mindestens 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 Ticlopidin verbundenen hämorrhagischen Risikos.

Bei Notoperationen können folgende Mittel alleine oder in Kombination eingesetzt werden, um das Risiko von Blutungen und verlängerter Blutungszeit zu limitieren: Verabreichung von 0,5 bis 1 mg/kg Methylprednisolon i.v., ggf. wiederholt; Desmopressin in einer Dosierung von 0,2 bis 0,4 µg/kg; Plättchentransfusionen.

Da Ticlopidin hauptsächlich in der Leber metabolisiert wird:

Das Arzneimittel sollte mit Vorsicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion 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 die Behandlung abgesetzt und ein Leberfunktionstest durchgeführt werden.
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 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kombinationen mit erhöhtem Blutungsrisiko:

Arzneimittel mit Blutungsrisiko:
Erhöhtes Blutungsrisiko aufgrund potenziell additiver Effekte. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit Blutungsrisiko sollte mit der erforderlichen Vorsicht erfolgen.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer SSRI:
Da SSRI die Thrombozytenaktivierung beeinflussen und das Blutungsrisiko erhöhen, insbesondere in Kombination mit anderen Antithrombotika, 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.

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR):
Erhöhtes Blutungsrisiko (verstärkte Hemmung der Thrombozytenaggregation und Verstärkung des Effekts von NSAR auf die Magen-Darm-Schleimhaut). Lässt sich eine Kombination nicht vermeiden, so sind eine Überwachung des klinischen Bildes und die Durchführung von Laboruntersuchungen erforderlich.

Thrombozytenaggregationshemmer
Erhöhtes Blutungsrisiko (verstärkte Hemmung der Thrombozytenaggregation). Lässt sich eine Kombination nicht vermeiden, so sind eine Überwachung des klinischen Bildes und die Durchführung von Laboruntersuchungen erforderlich.

Salicylatderivate (ausgehend von Acetylsalicylsäure):
Erhöhtes Blutungsrisiko (verstärkte Hemmung der Thrombozytenaggregation und Verstärkung des Effekts der Salicylatderivate auf die Magen-Darm-Schleimhaut). Lässt sich eine Kombination nicht vermeiden, so sind eine Überwachung des klinischen Bildes und die Durchführung von Laboruntersuchungen erforderlich. Für den Fall einer STENT-Implantation, siehe Abschnitt 4.4.

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

Orale Antikoagulanzien:
Erhöhtes Blutungsrisiko (Kombination von gerinnungshemmender Wirkung und Hemmung der Thrombozytenaggregation). Lässt sich eine Kombination nicht vermeiden, so sind engmaschige Kontrollen des klinischen Bildes sowie Laborkontrollen (INR) erforderlich.

Heparine:
Erhöhtes Blutungsrisiko (Kombination von gerinnungshemmender Wirkung und Hemmung der Thrombozytenaggregation). Lässt sich eine Kombination nicht vermeiden, so sind engmaschige Kontrollen des klinischen Bildes sowie Laborkontrollen (aPTT) erforderlich.

Besondere Vorsicht ist bei folgenden Kombinationen geboten:

Theophyllin:
Anstieg der Theophyllin-Plasma-Konzentration und dadurch erhöhtes Risiko einer Überdosierung (die Eliminationshalbwertszeit des Theophyllins steigt von 8,6 auf 12,2 Stunden an und eine vergleichbare Reduktion der Gesamtplasmaclearance von Theophyllin tritt auf). Es sind klinische Kontrollen und, wenn notwendig, die Bestimmung von Theophyllin-Plasmaspiegel erforderlich. Die Theophyllin-Dosis muss während und auch nach einer Behandlung mit Ticlopidin angepasst werden.

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 von Phenytoin ist nicht *in vivo* untersucht worden. Seltene Fälle von erhöhter Phenytoin-Plasmakonzentration und Phenytoin-Toxizität im Rahmen einer Kombination mit Ticlopidin sind berichtet worden. Daher hat die gleichzeitige Behandlung mit Phenytoin und Ticlopidin unter entsprechender Vorsicht zu erfolgen. Es ist sinnvoll, die Plasmaspiegel von Phenytoin zu bestimmen und gegebenenfalls die Dosis anzupassen.

Weitere Kombinationen:

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

In klinischen Studien wurde Ticlopidin in Kombination mit Beta-Blockern, Kalziumkanalblockern und Diuretika verabreicht: Es wurden keine relevanten Interaktionen berichtet.

In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass Ticlopidin keinen Einfluss auf die Plasma-Proteinbindung von Propanolol hat.

Die Plasmahalbwertszeit von Antipyrin, das über das Cytochrom-P450-System metabolisiert wird, wird durch die gleichzeitige Gabe von Ticlopidin um 25 % verlängert. 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. Insbesondere für Substanzen mit geringer therapeutischer Breite ist zu Beginn und am Ende einer Begleitbehandlung mit Ticlopidin eine Dosisanpassung vorzunehmen, um optimale therapeutische Blutspiegel aufrechtzuerhalten.

Die gleichzeitige Gabe von Ticlopidin und Antazida führt zu einer 20 bis 30%igen Senkung des Ticlopidin-Plasmaspiegels.

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

In sehr seltenen Fällen wird über verringerte Cyclosporin-Blutspiegel berichtet. Daher sollte der Cyclosporin-Blutspiegel bei gleichzeitiger Verabreichung kontrolliert und die Dosis gegebenenfalls angepasst werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Ticlopidin bei Schwangeren ist nicht nachgewiesen worden. 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. Die Sicherheit von Ticlopidin bei stillenden Frauen ist nicht nachgewiesen worden. Daher sollte Ticlopidin während der Stillzeit nicht eingenommen werden, es sei denn, die Anwendung wird als unbedingt notwendig erachtet. Wird eine Anwendung während der Stillzeit notwendig, sollte abgestillt 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 unerwünschten Nebenwirkungen von Ticlopidin, wie z. B. Schwindel, können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen nachteilig beeinflussen. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:
Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000),
nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklassen	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems[1]	Neutropenie, einschl. schwerer Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4), Agranulozytose, typischerweise mit Reduk-tion der Myeloid-Vorläufer-Zellen im Knochenmark.	Thrombozytopenie (<80.000/mm^3), isoliert oder in Ausnahmefällen begleitet von hämolytischer Anämie, Sepsis und septischer Schock können schwerwiegende Komplikationen bei Agranulozytose sein.	Panzytopenie, Knochenmarkaplasie, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP, Moschcowitz-Syndrom), Leukämie, Thrombozytose (siehe Abschnitt 4.4).		

Erkrankungen des Immunsystems				Immunologische Reak-tionen mit verschiede-nen Erscheinungsbil-ern, wie z. B. allergi-sche Reaktionen, Eosi-nophilie, Anaphylaxie, Quincke-Ödem, Arthralgie, Vaskulitis, Lupus erythematodes, allergische Pneumo-pathie, allergische Ne-phritis, zum Teil bis hin zum Nierenversagen.	Arzneimittel-Kreuzallergie zwischen Thienopyridinen (wie Clopidogrel, Prasugrel) (siehe Abschnitt 4.4).
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie			
Psychiatrische Erkrankungen			Schlaflosigkeit, Nervosität, depressive Verstimmung.		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	Sensibilitätsstörungen (periphere Neuropathie).	Tinnitus, Veränderung der Geschmacksem-pfindung.		
Herzerkrankungen			Herzklopfen		
Gefäßerkrankungen		Hämorrhagische Ne-benwirkungen wie Hämatome, Ekchymo-sen, Epistaxis, Hämaturie, Zahnfleischblutung konjunktivale Hämor-rhagie, peri- bzw. postoperative erhöhte Blutungsneigung, hämorrhagische Nebenwirkungen, die schwere und manchmal tödliche Auswirkungen haben können, wurden beobachtet.	intrakranielle Blutungen		Gastro-intestinale Blutungen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					Interstitielle Lungenerkrankung aufgrund einer allergischen Pneumonitis.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	gastrointestinale Störungen (z. B. Diarrhö, Nausea, 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.	gastroduodenale Ulzera		schwere Diarrhö mit Colitis einschl. lymphozytärer Colitis). Bei schweren Verlaufsformen ist ein Therapieabbruch notwendig. Im Falle einer schweren Diarrhö ist, wenn notwendig, eine Rehydratation durchzuführen.	Gastralgie
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 in den ersten Behandlungsmonaten.	Fälle von Leberfunktionsstörungen und Hepatitis mit tödlichem Ausgang, fulminante Hepatitis.	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschläge, insbesondere makulopapulös oder urtikariell, oft von Pruritus begleitet. Diese Hautausschläge, die in generalisierter Form gewöhnlich innerhalb der ersten 3 Behandlungsmonate auftreten können, sind nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 11 Tagen zu sehen. Wenn die Behandlung unterbrochen wird, bilden sich die Symptome innerhalb weniger Tage zurück.	Exfoliative Dermatitis		Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom.	
				Fieber	

Allgemeine Erkrankungen		Asthenie, Schmerzen unterschiedlicher Lokalisation	Schwitzen, Unwohlsein		
Untersuchungen	Erhöhte Serumwerte von HDL, LDL, 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). Die Inzidenz der Neutropenie betrug 2,4 %, davon waren 0,8 % schwere Neutropenie (< 450 Neutrophile/mm³).
In diesen klinischen Studien traten, wie in den meisten im Rahmen der Pharmakovigilanz gemeldeten Fällen, die meisten Fälle von schwerer Neutropenie oder Agranulozytose (< 300 Neutrophile/mm³) während der ersten drei Monate der Behandlung mit Ticlopidin auf; sie gingen nicht immer mit Anzeichen einer Infektion oder anderen klinischen Symptomen einher (Notwendigkeit der Überwachung des Blutbildes mittels Differentialblutbild) (siehe Abschnitt 4.4).

[2] 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. 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.

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 pharmakodynamischen Eigenschaften kann mit einem erhöhten Blutungsrisiko gerechnet werden.

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

Wenn eine rasche Normalisierung einer verlängerten Blutungszeit erforderlich ist, kann eine Plättchentransfusion, die Gabe von Kortikosteroiden mit vasokonstriktiven Eigenschaften (Methylprednisolon, Anwendung gemäß Herstellerangaben) oder DDAVP (Desmopressin, Anwendung gemäß Herstellerangaben) die Wirkungen von Ticlopidin rückgängig machen (siehe Abschnitt 4.4).

Ticlopidin ist nicht dialysierbar.

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

Resorption

Nach einmaliger oraler Gabe einer therapeutischen Dosis von Ticlopidinhydrochlorid erfolgt eine rasche, nahezu vollständige Resorption. Spitzenplasmawerte treten etwa 2 Stunden nach Verabreichung auf und liegen im Durchschnitt bei 0,5 mg/l. 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.

Verteilung

Ticlopidin wird im Körper weit verteilt und Tierversuche haben gezeigt, dass es keine Gewebe mit hoher Affinität gibt und auch kein Risiko einer Akkumulation besteht. Der transplazentare Übergang des unveränderten Wirkstoffs und/oder seiner Metaboliten wurde bei verschiedenen Tierarten nachgewiesen.

Steady-State-Plasmaspiegel werden bei Gabe von 2-mal täglich 250 mg Ticlopidinhydrochlorid nach 7-10 Tagen erreicht. Die Plasmaspiegel von unverändertem Ticlopidin schwanken im Durchschnitt zwischen 0,2 und 0,9 mg/l.

Biotransformation

Basierend auf *In-vitro*- und *In-vivo*-Daten ist Ticlopidin ein starker Hemmer des Cytochroms P450 (CYP2B6). Basierend auf *In-vitro*-Daten ist es auch ein Hemmer von CYP2C19 und CYP2D6, jedoch in geringerem Maße.

Elimination

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 $Alpha_1$-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.

Klinische Situationen mit veränderter Kinetik

Patienten mit Leberfunktionsstörungen weisen nach einmaliger und wiederholter Verabreichung höhere Plasmakonzentrationen unveränderten Ticlopidins auf als gesunde Probanden.
Eine Nierenfunktionsstörung scheint keinen Einfluss auf die zirkulierenden Blutspiegel von Ticlopidin zu haben.
Bei älteren Menschen wurde eine Abnahme der metabolischen Clearance beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität
In Untersuchungen zur akuten Toxizität fanden sich nach peroraler Verabreichung LD_{50}-Werte zwischen 600-850 mg (Maus) und 1.500-1.938 mg Ticlopidinhydrochlorid/kg KG (Ratte). Beim Pavian wird die orale LD_{50} 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

Macrogol 6000, Titandioxid (E 171), Hypromellose, Povidon K25, Mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus Aluminium-PVC-Folie

Packungsgrößen:
10, 20, 30, 60 und 90 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Ticlopidin-ratiopharm®

ratiopharm

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

43173.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 8. Juni 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. Juni 2012

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig