Thrombodine 250 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 250 mg Ticlopidinhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 20 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Weiße, runde Filmtablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Thrombodine wird angewendet bei Erwachsenen.

- Zustand nach transitorisch ischämischen Attacken (TIA), reversiblem ischämischen neurologischem Defizit (RIND) und thrombotischem Hirninfarkt.
- Hemmung der Thrombozytenaggregation nach aortokoronaren Bypass-Operationen und bei Hämodialysepatienten mit Shuntkomplikationen.
- Prävention akuter und subakuter koronarer Thrombosen nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) mit Stentimplantation.
- Zur Verhinderung von bedrohlichen ischämischen Komplikationen bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit.

Bei TIA, RIND, Bypass-Operationen und Shuntkomplikationen sollte Ticlopidin unter Beachtung des hämatologischen Risikos jenen Patienten vorbehalten bleiben, bei denen eine Behandlung mit Acetylsalicylsäure nicht vertretbar ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

2-mal täglich 1 Filmtablette.

Bei PTCA mit Stentimplantation beträgt die Dosis ebenfalls 2-mal täglich 1 Filmtablette. Die klinische Erfahrung bei der Indikation Koronarangioplastie mit Stentimplantation basiert auf einer Dosierung von 2-mal täglich 250 mg Ticlopidin in Kombination mit einer angemessenen Dosis Acetylsalicylsäure (100 bis 325 mg ASS pro Tag). Die Anwendungsdauer von Ticlopidin betrug bis zu 8 Wochen. Bei geplanten Koronarinterventionen sollte die Behandlung nach Möglichkeit bereits drei Tage vor dem Eingriff beginnen.

Ältere Patienten (>65 Jahre)

Die wichtigen klinischen Studien wurden an älteren Patienten durchgeführt (mittleres Alter: 64 Jahre). Obwohl die Pharmakokinetik von Ticlopidin bei älteren Menschen verändert ist, wird die pharmakologische und therapeutische Wirkung bei einer Tagesdosis von 500 mg Ticlopidin nicht durch das Alter beeinflusst.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Da Ticlopidin vorwiegend in der Leber metabolisiert wird, ist Thrombodine bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit besonderer Vorsicht anzuwenden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Über die Anwendung von Ticlopidin an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion liegen keine Ergebnisse aus spezifischen klinischen Studien vor.

Kinder und Jugendliche bis 18 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Thrombodine bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahre ist bisher noch nicht erwiesen.

Art der Anwendung:

Die Filmtabletten sind unzerkaut und zusammen mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. ein Glas Wasser) zu den Mahlzeiten einzunehmen.

Dauer der Anwendung:

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

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. Leukopenien oder Thrombopenien oder Agranulozytose;
- Kinder und Jugendliche bis 18 Jahren, aufgrund fehlender ausreichender Erfahrung aus kontrollierten klinischen Studien.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten mit Urämie geboten.
Hämatologische und hämorrhagische Nebenwirkungen können auftreten. Diese können schwerwiegend sein; in einigen Fällen waren diese Nebenwirkungen tödlich (siehe Abschnitt 4.8).
Diese schwerwiegenden Nebenwirkungen können in Zusammenhang stehen mit:

- inadäquatem Monitoring, später Diagnose und ungeeigneten therapeutischen Maßnahmen beim Auftreten von Nebenwirkungen
- begleitender Verabreichung von Antikoagulantien oder Antithrombotika wie Acetylsalicylsäure (ASS) und nichtsteroidalen Antirheumatika. Trotzdem soll im Fall einer Stentimplantation Ticlopidin in Kombination mit ASS (100 bis 325 mg/Tag) für etwa einen Monat verabreicht werden.

Überwachung der hämatologischen Parameter:
Vor Beginn und während der ersten 3 Monate der Behandlung sind zum frühzeitigen Erkennen einer beginnenden Blutbildveränderung (siehe Abschnitt 4.8) Kontrollen des kompletten Blutbildes, des Differentialblutbildes sowie der Thrombozytenzahl in 14-tägigen Abständen erforderlich. Nach PTCA mit Stentimplantation mit zeitlich begrenzter Anwendung von Thrombodine ist die Durchführung der Blutbildkontrollen ebenfalls unerlässlich. Wird die Behandlung mit Thrombodine innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate beendet, so sind innerhalb von 15 Tagen nach Beendigung ebenfalls Blutbildkontrollen durchzuführen. Bestätigen Laboruntersuchungen das Vorliegen einer Neutropenie (<1.500 neutrophile Granulozyten/mm^3) oder einer Thrombopenie (<100.000 Thrombozyten/mm^3), so ist die Behandlung mit Ticlopidin abzubrechen. Sollte aus anderen Gründen die Therapie mit Thrombodine innerhalb der ersten 3 Monate abgebrochen werden, so ist ebenfalls 14 Tage nach Therapieende eine Kontrolle des Differentialblutbildes durchzuführen. Das Blutbild, Differentialblutbild und die Thrombozytenzahl sollen kontrolliert werden, bis sich die Zahl der Neutrophilen bzw. der Thrombozyten wieder normalisiert hat.
Klinische Überwachung:
Alle Patienten müssen hinsichtlich klinischer Zeichen und Symptome von Nebenwirkungen besonders während der 3 ersten Therapiemonate engmaschig überwacht werden.
Jeder Patient, der Ticlopidin einnimmt, ist anzuweisen, bei Auftreten von Fieber, Halsentzündungen, Mundgeschwüren, Thrombopenien und/oder abnormer Hämostase (verlängerte oder ungewöhnliche Blutungen, Hämatome, Purpura, dunkler Stuhl) oder Hepatitis (einschließlich Gelbsucht, dunkler Urin, heller Stuhl) die Behandlung abzubrechen und unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, da diese Zeichen und Symptome auf eine Neutropenie hinweisen können.
Bei Auftreten dieser Symptome ist eine sofortige Blutbildkontrolle angezeigt. Der behandelnde Arzt entscheidet dann, ob die Behandlung mit Ticlopidin abgebrochen oder fortgesetzt wird.
Klinische Anzeichen einer (potentiell letal verlaufenden) thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP, Moschcowitz-Syndrom) sind: Thrombozytopenie, Hämolysezeichen, Fieber, neurologische Symptome oder Zeichen einer Nierenschädigung. Die Symptome können plötzlich auftreten. In den meisten Fällen treten sie in den ersten 8 Wochen nach Therapiebeginn auf. Bei Verdacht auf eine TTP sollen wegen des Risikos eines tödlichen Verlaufs Spezialisten hinzugezogen werden. Es ist bekannt, dass eine Therapie mit Plasmapherese die Prognose verbessern kann.
Hämostase:
Schwere Verlaufsformen hämatologischer oder hämorrhagischer Nebenwirkungen lassen sich am ehesten vermeiden, wenn

- die Kontrolluntersuchungen korrekt durchgeführt, die Diagnose rechtzeitig gestellt und die richtigen Maßnahmen zur Behandlung der Nebenwirkungen ergriffen werden
- Ticlopidin bei Patienten, die eine erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen, nur mit Vorsicht eingesetzt wird
- die gleichzeitige Anwendung von Heparinen, die Einnahme von Antikoagulanzien, Acetylsalicylsäure oder nichtsteroidalen Antirheumatika vermieden wird.

Lässt sich die Kombination mit Medikamenten, die das Blutungsrisiko steigern, nicht vermeiden (siehe Abschnitt 4.5), so müssen die Patienten engmaschig überwacht werden. Laborkontrollen zur Überprüfung der Hämostase sind erforderlich.
Da Ticlopidin hauptsächlich in der Leber metabolisiert wird, sollte Ticlopidin bei Patienten mit Erkrankungen der Leber mit besonderer Vorsicht angewendet werden.
Bei klinischen Anzeichen einer Hepatitis oder eines Ikterus soll Ticlopidin abgesetzt und Leberfunktionsuntersuchungen durchgeführt werden.
Bei der Anwendung von Thrombodine nach PTCA mit Stentimplantation in Kombination mit ASS sollte eine besonders sorgfältige Überwachung der Blut- und Leberwerte erfolgen, um additive Effekte auf die Blutungszeit rechtzeitig zu erkennen.
Patienten mit erhöhter Blutungsneigung, z.B. nach Traumata, Operationen oder pathologischer Ursache sind sorgfältig zu überwachen. Bei bevorstehenden, auch kleineren operativen Eingriffen (z.B. Zahnextraktionen) ist die verlängerte Blutungszeit zu beachten. Ist der thrombozytenaggregationshemmende Effekt von Ticlopidin vor einem Wahleingriff nicht erwünscht, ist die Behandlung mindestens 10 Tage vor der Operation abzusetzen. Dabei ist es ratsam, die Nachwirkungen von Ticlopidin auf die Hämostase nach Abbruch der Behandlung zu kontrollieren.
Im Fall dringend notwendiger Operationen 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.
- Desmopressin in einer Dosierung von 0,2 bis 0,4 µg/kg
- Plättchentransfusionen

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, mit Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kombinationen mit erhöhtem Blutungsrisiko:

– Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

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

– Thrombozytenaggregationshemmer

Erhöhtes Blutungsrisiko (Verstärkung der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung). Lässt sich eine Kombination 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 nicht vermeiden, wie z.B. die zeitlich begrenzte Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) zur Prävention akuter und subakuter ischämischer kardialer Komplikationen nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) mit Stentimplantation, so sind engmaschige Laborkontrollen zur Überprüfung der Hämostase erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Darüberhinaus ist die entsprechende Fachinformation des acetylsalicylsäurehältigen Präparates zu beachten. Bei Umstellung von acetylsalicylsäurehältigen Präparaten auf Ticlopidin ist zu beachten, dass eine noch vorhandene Wirkung von Acetylsalicylsäure durch Ticlopidin verstärkt werden kann.

– Orale Antikoagulanzien

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

– Heparine

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

– Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

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

– Pentoxicyllin

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

Besondere Vorsicht ist bei folgenden Kombinationen geboten:

– Theophyllin

Anstieg der Theophyllin-Plasma-Konzentration und dadurch erhöhtes Risiko einer Überdosierung (Reduktion der Gesamtplasmaclearance von Theophyllin). Klinische Kontrollen und, wenn notwendig, Laboruntersuchungen (Theophyllin-Spiegel) sind erforderlich. Die Theophyllindosis muss während und auch nach einer Behandlung mit Thrombodine 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.

– Phenobarbital

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

– 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 wurde jedoch noch nicht *in vivo* untersucht. Seltene Fälle von erhöhter Phenytoin-Plasmakonzentration und Phenytoin-Toxizität im Rahmen einer Kombination mit Ticlopidin wurden berichtet. Daher hat die gleichzeitige Behandlung mit Phenytoin und Ticlopidin unter entsprechender Vorsicht zu erfolgen. Gegebenenfalls sind die Plasmaspiegel von Phenytoin zu bestimmen und die Dosis anzupassen.

Weitere Kombinationen

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

In vitro-Untersuchungen zeigten eine reversible Plasmaproteinbindung (98%) von Ticlopidin, wobei diese

keinen Einfluss auf die Proteinbindung von Propranolol (Wirkstoff mit hoher Proteinbindung) hat. Die Plasmahalbwertszeit von Antipyrin, 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, 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.
In sehr seltenen Fällen wurde über verringerte Ciclosporin-Blutspiegel berichtet. Die Ciclosporinspiegel sollen daher kontrolliert und die Dosis gegebenenfalls angepasst werden.
Die Gabe von Ticlopidin nach Antazida führt zu einer 20- bis 30%-igen Senkung des Ticlopidin-Plasmaspiegels.
Die chronische Verabreichung von Cimetidin erhöht den Ticlopidin-Plasmaspiegel signifikant.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Ticlopidin bei Schwangeren vor. Die Anwendung von Thrombodine während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird (außer bei zwingender Indikation) nicht empfohlen.

Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Ticlopidin bzw. seine Metaboliten in die Milch übergehen.
Thrombodine soll während der Stillzeit (außer bei zwingender Indikation) nicht angewendet werden.

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

Thrombodine hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Diese Beeinträchtigung kann durch Alkohol verstärkt werden.

4.8 Nebenwirkungen

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,
Häufigkeit nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

In zwei großen multizentrischen klinischen Studien mit Ticlopidin an 2.048 Patienten mit TIA/Schlaganfall (CATS und TASS) wurde das Blutbild engmaschig überwacht.
Eine 2,4%ige Inzidenz einer Neutropenie wurde beobachtet, davon 0,8% schwere Neutropenien (<450 Neutrophile/mm^3). In diesen klinischen Studien, sowie in den meisten post-Marketing Studien wurden die meisten Fälle von schwerer Neutropenie oder Agranulozytose (<300 neutrophile Granulozyten/mm^3) während der ersten 3 Monate der Behandlung gesehen und sind nicht immer mit Anzeichen einer Infektion oder anderen klinischen Symptomen kombiniert (Notwendigkeit für Blutbildkontrollen). Typischerweise zeigt das Knochenmark eine Reduktion der Myeloid-Vorläuferzellen.

Gelegentlich: isolierte Thrombopenie (<80.000/mm^3), in Ausnahmefällen begleitet von hämolytischer Anämie.

Selten: Panzytopenie.

Sehr selten: medulläre Aplasien, Panzytopenie, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: immunologische Reaktionen wie z.B. allergische bzw. anaphylaktische Reaktionen, Quinckeödem, Arthralgie, Vaskulitis, Lupussyndrom, Überempfindlichkeit, Nephropathie, allergische Pneumopathie, Eosinophilie.

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: depressive Verstimmung.

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: verschiedenartige Befindlichkeitsstörungen wie Benommenheit, Tinnitus, Nervosität, Schlaflosigkeit, Schwitzen, Sensibilitätsstörungen, Veränderung der Geschmacksempfindung.

Herzerkrankungen

Selten: Palpitationen.

Gefäßerkrankungen

Häufig: hämorrhagische Komplikationen wie Blutergüsse, Ekchymosen oder Epistaxis. Weiters wurden peri- bzw. postoperative Blutungen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gastrointestinale Störungen können bei einer Behandlung mit Ticlopidin auftreten. Meist werden Diarrhoe

und Nausea beobachtet. Die Diarrhoe verläuft meist mild und ist vorübergehender Natur und tritt vor allem in den ersten 3 Monaten auf. Die Störungen klingen üblicherweise im Verlauf der Behandlung ohne Absetzen der Therapie innerhalb von 1 – 2 Wochen spontan ab.

Sehr selten: schwere Diarrhoe mit Colitis (einschließlich einer lymphozytären Colitis); bei schweren und anhaltenden Verlaufsformen ist ein Therapieabbruch notwendig.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: In den ersten 3 Behandlungsmonaten kann es zu Leberfunktionsstörungen wie Hepatitis (zytolytisch und/ oder cholestatisch) und cholestatischem Ikterus kommen. Die Prognose ist im Allgemeinen gut, wenn die Ticlopidin-Therapie abgebrochen wird.

Sehr selten wurde auch über tödliche Fälle berichtet. Fälle einer fulminanten Hepatitis wurden berichtet. Während einer Ticlopidintherapie ist ein Anstieg der Leberenzyme zu beobachten. Ein Anstieg (isoliert oder nicht) der alkalischen Phosphatasen (AP) und der Transaminasen (bis zum 2-fachen der oberen Grenze der normalen Höchstwerte) wurde sowohl unter Ticlopidin als auch unter Placebo berichtet. Dagegen wurde nur ein geringer Anstieg von Bilirubin beobachtet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: allergische Hautreaktionen, vor allem makulopapulöser oder urtikarieller Natur, oft von Pruritus begleitet. Diese treten gewöhnlich innerhalb der ersten 3 Behandlungsmonate nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 11 Tagen auf. Wenn die Behandlung unterbrochen wird, bilden sich die Symptome innerhalb weniger Tage zurück. Vereinzelt können diese Hautausschläge generalisiert auftreten.

Sehr selten: Erythema multiforme, Stevens Johnson Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Unwohlsein.

Sehr selten: Fieber.

Untersuchungen

Die Langzeitbehandlung mit Ticlopidin führt zu höheren Serumwerten von HDL-, LDL-, VLDL-Cholesterin und Triglyzeriden. 1 bis 4 Monate nach Beginn der Therapie liegen die Serumspiegel 8 bis 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
AT-1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/.

4.9 Überdosierung

Symptome

Überdosierungen mit Ticlopidin sind bislang nicht beschrieben. Über eine Verstärkung der pharmakodynamischen Effekte hinaus werden keine zusätzlichen Auswirkungen auf die Hämostase erwartet. In tierexperimentellen Untersuchungen wurden nach Überdosierung manchmal schwere gastrointestinale Störungen beobachtet.

Therapie

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

Die Verlängerung der Blutungszeit lässt sich innerhalb von zwei Stunden nach intravenöser Gabe von Glukokortikoiden, z.B. 0,5 bis 1 mg/kg Methylprednisolon, normalisieren. Die Gabe von Desmopressin (0,2 bis 0,4 µg/kg) oder die Transfusion von Thrombozyten kann ebenfalls das Risiko von Blutungen mindern und die verlängerte Blutungszeit normalisieren.

Ticlopidin ist nicht dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Thrombozytenaggregationshemmer
ATC-Code B01AC05

Wirkmechanismus

Ticlopidin ist ein Thrombozytenaggregationshemmer mit eigenständigem pharmakologischem Profil. Oral verabreicht bewirkt die Substanz eine dosis- und zeitabhängige Hemmung der Thrombozytenaggregation

sowie der Freisetzung von Plättchenfaktoren und verursacht eine Verlängerung der Blutungszeit.
Der genaue Wirkungsmechanismus ist nicht vollständig geklärt. Im Gegensatz zu Acetylsalicylsäure wirkt Ticlopidin jedoch nicht über eine Beeinflussung des Prostazyklin-Thromboxan-Antagonismus. Auch die cAMP-Konzentration in den Plättchen scheint im Wirkungsmechanismus von Ticlopidin keine Rolle zu spielen.
Ticlopidin 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 Plättchen-Fibrinogen-Bindung und die Plättchen-Plättchen-Interaktionen hemmt.
Die Wirkung von Ticlopidin auf die Plättchenfunktion ist irreversibel. So wird die Fibrinogen-Bindung nach dem Waschen der Plättchen und die Plättchenaggregation nach Resuspension der Plättchen in gepuffertem Medium gehemmt.
Eine Hemmung der Plättchenaggregation ist innerhalb von zwei Tagen nach Verabreichung von 2-mal 250 mg Ticlopidin/Tag nachweisbar. Das Maximum dieser Wirkung tritt nach 5 bis 8-tägiger Behandlung mit 2-mal täglich 250 mg ein.
Bei therapeutischen Dosen wird die durch ADP in einer Konzentration von 2,5 µmol/l induzierte Plättchenaggregation zu 50 bis 70% gehemmt. Niedrigere Dosierungen weisen eine entsprechend geringere Hemmwirkung auf. Die mittels Simplate-Template-Methode bei einem Manschettendruck von 40 mm Hg bestimmte Blutungszeit wird gegenüber den Ausgangswerten um das Zweifache verlängert. Die Blutungszeitverlängerung ohne Stauung ist deutlich geringer 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.
In Kombination mit ASS werden synergistische Effekte auf die Blutungszeit und die Thrombozytenaggregationshemmung beschrieben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach einmaliger oraler Gabe einer therapeutischen Dosis von Ticlopidin erfolgt eine rasche, nahezu vollständige Resorption. Spitzenplasmawerte treten etwa 2 Stunden nach Verabreichung auf. Durch die Einnahme von Ticlopidin nach den Mahlzeiten wird die Bioverfügbarkeit noch verbessert.

Verteilung

Steady-state Plasmaspiegel werden bei Gabe von 2-mal täglich 250 mg nach 7 bis 10 Tagen erreicht. Die Hemmung der Plättchenaggregation korreliert jedoch nicht mit den Plasmaspiegeln der Substanz.
Ticlopidin ist reversibel (98%) an Plasmaproteine, v.a. Serumalbumin und Lipoproteine gebunden. Die Bindung an diese beiden Proteine ist über einen großen Konzentrationsbereich nicht gesättigt. Demgegenüber zeigt die Bindung an saures α_1-Glykoprotein eine Sättigung. Einige der Metaboliten sind kovalent an Plasmaproteine gebunden.
Es besteht ein enterohepatischer Kreislauf. Patienten mit Leberfunktionsstörungen weisen gegenüber gesunden Probanden nach einmaliger und wiederholter Verabreichung höhere Plasmaspiegel unveränderten Ticlopidins auf als gesunde Probanden.

Biotransformation

Die Metabolisierung von Ticlopidin erfolgt hauptsächlich in der Leber. Im Urin ist kein unverändertes Ticlopidin nachweisbar.

Elimination

Nach oraler Gabe radioaktiv markierten Ticlopidins wurden 50 bis 60% der Radioaktivität im Urin und 23 bis 30% in den Fäzes wiedergefunden. Die durchschnittliche terminale Eliminationshalbwertszeit beim Steady state beträgt annähernd 30 bis 50 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Präklinische Versuchsergebnisse wurden nach peroraler, intraperitonealer und intravenöser Applikation an Mäusen, Ratten und Pavianen erzielt. In Untersuchungen zur akuten Toxizität fanden sich nach oraler Verabreichung LD_{50}-Werte zwischen 600 bis 850 mg bei Mäusen und 1500 bis 1938 mg Ticlopidin hydrochlorid/kg Körpergewicht bei Ratten. Die Symptome, die zum Tode führten, manifestierten sich mit steigender Wirkdosis als nervöse Störungen.
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 Cytochrom 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Macrogol (6000)
Stearinsäure
Hypromellose
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Nicht über 25° C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
30 und 90 Stück Filmtabletten in PVC/Alu-Blisterpackung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung
G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach.

8. Zulassungsnummer
1–22719

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
23. September 1998 / 24. Februar 2011.

10. Stand der Information
Mai 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:
Rezept- und apothekenpflichtig.