

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ticlopidine Teva 250 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg ticlopidinehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Wit tot gebroken wit, lichtjes convex.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Voor de profylaxe van trombotisch herseninfarct bij patiënten na een TIA (Transient Ischaemic Attack), reversibel ischemisch neurologisch deficit (RIND) of voor de profylaxe bij patiënten die een trombotisch herseninfarct hebben gehad (secundaire profylaxe). Deze indicaties gelden alleen voor patiënten die een behandeling met acetylsalicylzuur niet verdragen.

Inhibitie van de trombocytenaggregatie bij hemodialysepatiënten met complicaties na de plaatsing van een shunt, bij onverdraagbaarheid voor producten met acetylsalicylzuur.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

#### Volwassenen

De gebruikelijke dosering voor volwassenen voor de gegeven indicaties is 1 filmomhulde tablet Ticlopidine Teva 250 mg tweemaal daags (equivalent aan 250 mg ticlopidinehydrochloride tweemaal daags).

De dosis van 500 mg ticlopidinehydrochloride per dag mag niet overschreden worden.

De behandelingsduur wordt bepaald door het klinische beeld. Een langdurige behandeling is over het algemeen geïndiceerd.

#### Speciale populaties

#### *Gebruik bij patiënten met leverfunctiestoornissen*

Bij een verstoorde leverfunctie moet ticlopidine met extra voorzorgen worden ingenomen.

#### Pediatrische patiënten

Het gebruik bij kinderen en adolescenten is niet aanbevolen vanwege het gebrek aan ervaring uit klinische onderzoeken.

#### Wijze van toediening

Om de mogelijke gastro-intestinale bijwerkingen zoals misselijkheid en diarree te voorkomen of verlichten, mag de dagelijkse dosis over slechts twee innamen verdeeld worden, bij twee hoofdmaaltijden (halverwege de maaltijd).

#### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Hemorragische diathese.
- Organletsels die kunnen bloeden zoals actief gastroduodenaal ulcus of hemorragisch CVA (cerebrovasculair accident) in de acute fase.
- Bloedziekten die gepaard gaan met een verlengde bloedingstijd.
- Voorgeschiedenis van afwijkende aantallen bloedcellen, zoals leukopenie, trombocytopenie of agranulocytose.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Een strikte naleving van de indicaties, contra-indicaties en waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik is essentieel.

Hematologische en hemorragische bijwerkingen kunnen optreden. Tijdens de postmarketing ervaring werden agranulocytose, pancytopenie en zeldzame gevallen van leukemie gemeld.

Ernstige, soms fatale hematologische en hemorragische bijwerkingen (zie rubriek 4.8) kunnen optreden, in het bijzonder als:

- er geen geschikte monitoring wordt toegepast, als de diagnose te laat wordt gesteld en als er geen geschikte maatregelen worden genomen om de bijwerkingen te behandelen,
- er tegelijkertijd zoals aspirine en niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's) worden toegediend (zie rubriek 4.5). In geval van implantatie van een STENT, moet ticlopidine echter gecombineerd worden met aspirine (100 tot 325 mg per dag) gedurende ongeveer één maand na de implantatie.

##### *Hematologische monitoring*

Een telling van de bloedcellen, waaronder een differentiële telling en een telling van de bloedplaatjes, moet uitgevoerd worden bij het begin van de behandeling en daarna om de 2 weken tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling om veranderingen in de bloedceltelling snel op te sporen en binnen de 15 dagen na stopzetting van ticlopidine, indien de behandeling wordt gestopt binnen de eerste drie maanden van de behandeling.

Wijzigingen in het aantal bloedcellen treden over het algemeen op tijdens de eerste 3 maanden na het begin van de behandeling en gaan niet altijd gepaard met tekenen van een infectie of andere klinische symptomen.

Als het aantal neutrofielen gedaald is beneden  $1500/\text{mm}^3$ , moeten de waarden bevestigd worden. Als de aanwezigheid van neutropenie (neutrofielen  $<1500/\text{mm}^3$ ) of trombocytopenie (plaatjes  $<100.000/\text{mm}^3$ ) wordt bevestigd, moet het geneesmiddel stopgezet worden.

Omwille van de lange plasmahalfwaardetijd van ticlopidinehydrochloride, is het aanbevolen om bij elke patiënt die ticlopidine om een of andere reden binnen de eerste 90 dagen stopt, een bijkomende analyse van het bloedbeeld met inbegrip van een differentiële telling van de witte bloedcellen uit te voeren twee weken na stopzetting van de behandeling.

De bloedceltelling zal normaliseren bij stopzetting van de behandeling. De parameters van het bloedbeeld, met inbegrip van een differentiële telling van witte bloedcellen en een telling van bloedplaatjes, moeten gecontroleerd worden totdat ze de normale waarden hebben bereikt.

##### *Klinische monitoring*

Het is noodzakelijk om de patiënt in te lichten over de tekenen en symptomen die mogelijk verband houden met neutropenie (koorts, keelpijn, mondzweren), trombocytopenie, en/of hemostaseproblemen (langdurige of onverwachte bloeding, ecchymose, purpura, donkere feces) of TTP (zie hieronder).

De patiënten moeten de raad krijgen om de medicatie te staken en onmiddellijk hun arts te raadplegen indien één van de hoger vermelde tekenen of symptomen optreedt. De beslissing om de behandeling te hervatten, kan alleen genomen worden nadat de klinische en laboratoriumresultaten in acht werden genomen.

De patiënt moet ook ingelicht worden over de symptomen van hepatitis (bijv. geelzucht, bleke feces, donkere urine) en moet aangemoedigd worden om deze symptomen te melden aan de arts.

*Trombotische trombocytopenische purpura, (TTP, moschcowitz-syndroom)*

De klinische diagnose van zeldzame en potentieel fatale trombotische trombocytopenische purpura (TTP, syndroom van Moschcowitz) wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van trombocytopenie, hemolytische anemie, neurologische symptomen als bij TIA (transitoir inschemisch accident) of een beroerte of een nierfunctiestoornis en koorts.

TTP kan plots optreden en de symptomen kunnen zich in verschillende ernstgraden voordoen. Trombotische trombocytopenische purpura kan hyperacuut optreden. De meeste gevallen worden gemeld tijdens de eerste 8 weken na het starten van de behandeling.

Omwille van het risico op een fatale afloop, moet in geval van een vermoede Trombotische trombocytopenische purpura een gespecialiseerd team geraadpleegd worden of moet de patiënt in een gespecialiseerd ziekenhuis opgenomen worden.

Een behandeling met plasmaferese bleek de prognose te verbeteren. Het is beter om toediening van bloedplaatjes te voorkomen, omdat dit de trombotische verschijnselen kan verergeren.

- Hemostase:

Ticlopidine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die een verhoogd risico op bloedingen hebben, bijv. na een trauma, chirurgische ingreep of omwille van andere pathologische toestanden. De patiënt moet strikt opgevolgd worden.

Het geneesmiddel mag niet toegediend worden in combinatie met heparines, orale anticoagulantia en plaatjesaggregatieremmers (zie rubrieken 4.4 en 4.5); echter, in uitzonderlijke gevallen van gelijktijdige behandeling, is strikte klinische en laboratoriummonitoring vereist (zie rubriek 4.5).

In geval van zelfs lichte chirurgische procedures (bijv. een tandextractie), moet een verlengde bloedingstijd verwacht worden. Als de patiënt een electieve chirurgische ingreep moet ondergaan, moet de behandeling, waar mogelijk, minstens 10 dagen voor de ingreep gestopt worden (behalve in gevallen waarin een antitrombotische activiteit expliciet vereist is) omwille van het hemorragisch risico dat geïnduceerd wordt door het geneesmiddel.

In geval van een dringende chirurgische ingreep, kunnen 3 middelen alleen of in combinatie gebruikt worden om het risico op bloedingen en een verlengde bloedingstijd te beperken: toediening van 0,5 tot 1 mg/kg methylprednisolon i.v., te herhalen; desmopressine in een dosering van 0,2 tot 0,4 µg/kg; plaatjestransfusies.

- Omdat ticlopidine uitgebreid gemetaboliseerd wordt door de lever:

Het geneesmiddel moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Indien een verminderde leverfunctie wordt vermoed, moeten leverfunctietesten uitgevoerd worden, in het bijzonder tijdens de eerste maanden van de behandeling, en de behandeling moet stopgezet worden en leverfunctietesten moeten uitgevoerd worden indien zich hepatitis of geelzucht ontwikkelt.

In gecontroleerde klinische studies werden geen onverwachte problemen waargenomen bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis, en er bestaat geen ervaring met dosisaanpassing bij patiënten met hogere graden van verminderde nierfunctie. Niettemin kan het bij patiënten met een verminderde nierfunctie nodig zijn om de dosering van ticlopidine te verlagen of de behandeling te stoppen als hemorragische of hematopoëtische problemen worden waargenomen.

Alle patiënten moeten nauwlettend gevolgd worden voor klinische tekenen en symptomen van bijwerkingen, vooral in de eerste 3 maanden van de behandeling.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### **Combinaties met verhoogd risico op bloedingen**

###### Selectieve serotonineheropnameremmers SSRI's:

Aangezien SSRI's invloed hebben op de bloedplaatjesactivering en het bleedingsrisico verhogen, moet het gelijktijdig gebruik van SSRI's en ticlopidine met de nodige voorzorg gebeuren.

###### Pentoxifylline:

Omwille van het verhoogd bleedingsrisico moet het gelijktijdig gebruik van pentoxifylline en ticlopidine met de nodige voorzorg gebeuren.

###### NSAID's:

Verhoogd risico op bloedingen (toename van de plaatjesaggregatieremmende activiteit en het effect van NSAIDs op de gastroduodenale mucosa). Als dergelijke geneesmiddelen noodzakelijk zijn, is een strikte klinische monitoring vereist.

###### Plaatjesaggregatieremmers:

Verhoogd risico op bloedingen (toename van de plaatjesaggregatieremmende activiteit). Als dergelijke geneesmiddelen noodzakelijk zijn, is een strikte klinische monitoring vereist.

###### Salicylderivaten (door extrapolatie van acetylsalicylzuur):

Verhoogd risico op bloedingen (toename van de plaatjesaggregatieremmende activiteit en het effect van salicylderivaten op de gastroduodenale mucosa). Als dergelijke geneesmiddelen noodzakelijk zijn, is een strikte klinische monitoring vereist. In geval van implantatie van STENT(s), zie rubriek 4.4.

Bij vervanging van acetylsalicylzuurhoudende producten door ticlopidine, moet er rekening mee gehouden worden dat resteffecten van acetylsalicylzuur versterkt kunnen zijn door ticlopidine.

###### Orale anticoagulantia:

Verhoogd risico op bloedingen (combinatie van anticoagulerende activiteit en plaatjesaggregatieremmende activiteit). Als dergelijke geneesmiddelen noodzakelijk zijn, is een strikte klinische en biologische monitoring (INR) vereist.

###### Heparines:

Verhoogd risico op bloedingen (combinatie van anticoagulerende activiteit en plaatjesaggregatieremmende activiteit). Als dergelijke geneesmiddelen noodzakelijk zijn, is een strikte klinische en biologische monitoring (APTT) vereist.

##### ***Combinaties die bijzondere voorzorgen vereisen***

#### Theofylline:

Stijging van de plasmaspiegels van theofylline met risico op overdosering (de eliminatiehalfwaardetijd van theofylline is verlengd van 8,6 tot 12,2 uur en er treedt een overeenkomstige afname van de totale plasmaklaring van theofylline op). Klinische opvolging en, zo nodig, opvolging van de theofyllineplasmaconcentratie zijn vereist. De dosering van theofylline moet tijdens en na de behandeling met ticlopidine worden aangepast.

#### Digoxine:

Gelijktijdige toediening van ticlopidine en digoxine leidt tot een lichte verlaging (ongeveer 15%) in de plasmaspiegels van digoxine. Dit zou geen invloed hebben op de therapeutische werkzaamheid van digoxine.

#### Fenytoïne:

In vitro studies toonden aan dat ticlopidine geen invloed heeft op de plasmaproteïnebinding van fenytoïne. De proteïnebindinginteracties van ticlopidine en zijn metabolieten werden echter niet in vivo bestudeerd. Er waren zeldzame meldingen van gestegen fenytoïnespiegels en fenytoïnetoxiciteit als ticlopidine gelijktijdig werd voorgeschreven. Voorzichtigheid is vereist bij de gelijktijdige toediening van dit geneesmiddel met ticlopidine en het kan nuttig zijn om de bloedspiegels van fenytoïne opnieuw te meten. De dosering moet indien nodig aangepast worden.

### **Andere gelijktijdige behandelingen**

In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers bleek chronische toediening van fenobarbital geen effect te hebben op de inhibitie van de plaatjesaggregatie door ticlopidine.

In klinische studies werd ticlopidine gelijktijdig toegediend met bètablokkers, calciumantagonisten en diuretica: er werden geen klinisch significante ongewenste interacties gemeld.

In vitro studies tonen aan dat ticlopidine niet interageert met de plasmaproteïnebinding van propranolol.

De biologische halfwaardetijd van antipyrine dat gemetaboliseerd wordt via het cytochroom P 450 systeem is met 25% verlengd tijdens de gelijktijdige toediening met ticlopidine. Dit wordt ook verwacht voor stoffen met een vergelijkbaar levermetabolisme (bijv. bepaalde sedativa en hypnotica). Een verlenging van de plasmahalfwaardetijd kan ook optreden bij patiënten met leverletsels. In het bijzonder voor stoffen met een nauwe therapeutische index, is een dosisaanpassing vereist in het begin en na stopzetting van de gelijktijdige toediening, om te verzekeren dat optimale therapeutische concentraties behouden blijven in het bloed.

De gelijktijdige toediening van ticlopidine en antacida leidt tot een 20-30% lagere plasmaspiegel van ticlopidine.

Een chronische behandeling met cimetidine verhoogt significant de plasmaspiegels van ticlopidine.

In zeer zeldzame gevallen werd een daling van de bloedspiegels van ciclosporine gemeld. Bijgevolg moeten de bloedspiegels van ciclosporine gecontroleerd worden in geval van gelijktijdige toediening en de dosis moet indien nodig aangepast worden.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

De veiligheid van ticlopidine bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld. Onderzoek bij dieren heeft reproductietoxiciteit aangetoond bij hoge doses (zie rubriek 5.3). Tenzij duidelijk noodzakelijk, mag ticlopidine niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap.

### Borstvoeding

Onderzoek bij ratten heeft aangetoond dat ticlopidine in de melk wordt uitgescheiden.

De veiligheid van ticlopidine bij vrouwen die borstvoeding geven, is niet vastgesteld. Tenzij duidelijk noodzakelijk, mag ticlopidine niet gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

Als een behandeling noodzakelijk zou zijn tijdens de borstvoeding, moet de borstvoeding onderbroken worden.

#### Vruchtbaarheid

Ticlopidine bleek geen effect te hebben op de vruchtbaarheid tijdens onderzoek bij ratten (zie rubriek 5.3).

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De bijwerkingen van ticlopidine, zoals duizeligheid, kunnen een negatieve invloed hebben op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

Dit is vooral het geval na gelijktijdige orale inname van alcohol.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De volgende CIOMS frequentieclassificatie wordt gebruikt, indien van toepassing: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (frequentie kan niet geschat worden uit de beschikbare gegevens)

Stysteem/ Orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen<sup>1</sup></b>	Neutropenie, inclusief ernstige neutropenie (zie rubriek 4.4), agranulocytose, typisch geassocieerd met een daling van myeloïde precursorcellen in het beenmerg.	Geïsoleerde trombocytopenie ( $< 80.000/\text{mm}^3$ ), of uitzonderlijk geassocieerd met hemolytische anemie. Sepsis en septische shock kunnen fatale complicaties van agranulocytose zijn.	Pancytopenie, beenmergplasie, trombotische-trombocytopenische purpura (TTP, syndroom van Moschcowitz), leukemie, trombocytose (zie rubriek 4.4).		
<b>Immuunsysteem aandoeningen</b>				Immunologische reacties met verschillende manifestaties, zoals allergische huidreacties, eosinofilie, anafylaxie, Quincke oedeem, artralgie, vasculitis, lupus syndroom, allergische pneumopathie, overgevoeligheidsnefropathie die soms leidt tot nierinsufficiëntie	
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		Anorexie			

<b>Psychische stoornissen</b>			Slapeloosheid, zenuwachtigheid, depressieve stemming		
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn, duizeligheid	Sensoriële stoornissen (perifere neuropathie)	Oorsuizingen, veranderingen van de smaakzin		
<b>Hartaandoeningen</b>			Palpitaties		
<b>Bloedvataandoeningen</b>		Hemorragische bijwerkingen zoals hematoom, blauwe plekken, ecchymose, epistaxis, hematurie, conjunctivale bloeding, peri- en postoperatieve bloedingen; bloedingen die ernstig kunnen zijn en soms fatale gevolgen hebben, werden waargenomen	Intracerebrale bloeding		Gastro-intestinale bloeding
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	Gastro-intestinale stoornissen (bijv. diarree, misselijkheid, braken enz.). Deze bijwerkingen die voornamelijk optreden tijdens de eerste 3 maanden en die meestal matig zijn, verdwijnen gewoonlijk spontaan tijdens het verloop van de behandeling, vaak binnen 1-2 weken	Gastroduodenaal ulcus		Ernstige diarree met colitis (inclusief lymfocytair colitis). Als deze symptomen ernstig zijn, moet de behandeling stopgezet worden. Bij patiënten met ernstige diarree kan rehydratie nodig zijn.	
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Stijging van leverenzymen, stijging van alkalische fosfatasen en transaminasen (zie rubriek 4.4)	Stijging van bilirubine	Leverfunctiestoornissen zoals hepatitis (cytolytisch en/of cholestatisch) en cholestatische icterus tijdens de eerste maanden van de behandeling.	Gevallen van fatale leverfunctiestoornissen en hepatitis met een fatale afloop gemeld, fulminante hepatitis	

<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Huiduitslag, in het bijzonder maculopapulair of urticarieel, vaak in associatie met pruritus; deze huiduitslag kan veralgemeend zijn, treedt gewoonlijk op tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling en begint gemiddeld na 11 dagen. Als de behandeling wordt gestopt, wordt binnen enkele dagen een remissie van de symptomen waargenomen.	Exfoliatieve dermatitis		Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, syndroom van Lyell	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen</b>		Asthenie, pijn op diverse plaatsen	Zweten, malaise	Koorts	
<b>Onderzoeken</b>	Gestegen serumcholesterol - en triglyceridenspiegels <sup>2</sup>				

<sup>1</sup> In twee grote klinische studies bij 2048 patiënten met TIA/CVA die behandeld werden met ticlopidine (multicentrische gecontroleerde klinische studies CATS en TASS), werd een nauwgezette monitoring van de bloedceltelling uitgevoerd (zie rubriek 4.4).

<sup>2</sup> Langdurige behandeling met ticlopidine leidt tot een stijging van de serumconcentratie van hoge-dichtheidslipoproteïne (HDL), lagedichtheidslipoproteïne (LDL), zeer lagedichtheidslipoproteïne (VLDL), cholesterol en triglyceriden. Eén tot vier maanden na het begin van de behandeling kunnen deze serumspiegels met 8 tot 10 % gestegen zijn ten opzichte van de uitgangswaarden. Als de behandeling werd voortgezet, werden er verder geen stijgingen meer waargenomen. De relatieve verhoudingen van de lipoproteïnesubfracties zijn onveranderd (vooral de verhouding HDL/LDL). Klinisch onderzoek heeft aangetoond dat dit effect geen correlatie vertoonde met de leeftijd, het geslacht, het alcoholgebruik of diabetes. Er werd ook vastgesteld dat er geen geassocieerd risico was voor het hart- en vaatstelsel.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - EUROSTATION II - Victor Hortaplein, 40/ 40 - B-1060 Brussel - Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be) - e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be).

#### 4.9 Overdosering



Op basis van de farmacodynamische eigenschappen van het geneesmiddel, kan een risico op bloeding verwacht worden.

Na overdosering is het raadzaam om de patiënt onder toezicht te houden, te doen braken, een maagspoeling uit te voeren en algemene ondersteunende maatregelen te treffen.

Indien onmiddellijke correctie van een verlengde bloedingstijd vereist is, kunnen een plaatjestransfusie, vaatvernauwende corticosteroïden (methylprednisolon, conform de instructies van de fabrikant), DDAVP (desmopressine, conform de instructies van de fabrikant) de effecten van ticlopidine omkeren (zie rubriek 4.4).

Ticlopidine is niet dialyseerbaar.

Bij experimenteel onderzoek op dieren werden soms ernstige maagdarmaandoeningen waargenomen na overdosering.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: trombocytenuitremmers, heparine uitgezonderd, ATC-code: B01A C05

Ticlopidine is een ADP-antagoniserende remmer van de trombocytenuitremming met een kenmerkend farmacologisch profiel. Na orale toediening induceert ticlopidine de dosis- en tijdafhankelijke remming van de trombocytenuitremming en de afgifte van stollingsfactoren, en zo ook de verlenging van de bloedingstijd. Hoewel er tot op heden nog geen enkele actieve metaboolt werd gevonden bij mensen, vertoont ticlopidine geen significante activiteit *in vitro*.

Ticlopidine verandert de werking van het trombocytenuitremming door de binding tussen fibrinogeen en bloedplaatjes die door ADP wordt geïnduceerd en de interacties tussen trombocyten onderling te verhinderen. Het precieze werkingsmechanisme is nog niet helemaal opgehelderd; in tegenstelling tot acetylsalicylzuur, heeft ticlopidine geen invloed op het prostacycline-thromboxaanantagonisme. Het werkingsmechanisme van ticlopidine lijkt ook niet afhankelijk van de concentratie van cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP) in de trombocyten.

Bij therapeutische doses wordt de trombocytenuitremming geïnduceerd door ADP bij een concentratie van 2,5  $\mu\text{mol/l}$  met 50-70 % geremd. Bij kleineren doses is er een zwakker remmend effect, naargelang van de dosis.

De trombocytenuitremming is binnen 2 dagen detecteerbaar na de toediening van 250 mg ticlopidinehydrochloride tweemaal daags. Het maximale effect wordt bereikt na 5 tot 8 dagen toediening van 250 mg tweemaal daags.

Het effect van ticlopidine op de trombocytenuitremming is onomkeerbaar. De binding aan fibrinogeen blijft zelfs na uitspoelen van de trombocyten behouden, en hetzelfde geldt voor de trombocytenuitremming als de trombocyten in een buffer worden opgelost.

De bloedingstijd bij een afkapwaarde van 40mm Hg was verdubbeld ten opzichte van de beginwaarde bij meting met de methode van Ivy/Simplat met compressie door een knelverband. Als er geen knelverband gebruikt werd, was de bloedingstijd aanzienlijk minder verlengd.

Na het einde van de behandeling met ticlopidine keren de bloedingstijd en de andere parameters van de trombocytenuitremming bij de meeste patiënten binnen een week terug tot normale waarden. Bij de aanbevolen therapeutische doses heeft ticlopidine geen andere farmacologisch significante effecten dan de inhibitie van de trombocytenuitremming.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Orale toediening van een eenmalige therapeutische dosis ticlopidinehydrochloride wordt gevolgd door een snelle en nagenoeg volledige absorptie. De plasmaconcentratiepiek wordt ongeveer 2 uur na de toediening bereikt. De biobeschikbaarheid is hoger als ticlopidine na de maaltijd wordt toegediend. Aangezien er momenteel geen injecteerbare vorm van ticlopidine beschikbaar is, is de absolute biobeschikbaarheid niet meetbaar.

De evenwichtsplasmaconcentratie wordt bereikt na 7 tot 10 dagen bij toediening van 250 mg ticlopidinehydrochloride tweemaal daags. De gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd bij evenwicht is ongeveer 30-50 uur. De plasmaconcentraties van het geneesmiddel zijn echter niet gecorreleerd aan het trombocytenuitremmende effect.

Ticlopidine bindt op omkeerbare (98 %) wijze aan serumproteïnen, hoofdzakelijk aan serumalbumine en lipoproteïnen. Er werd geen verzadiging vastgesteld van de binding aan deze twee eiwitten in een grote concentratiespreiding. Daarentegen vertoont de binding aan alfa<sub>1</sub> zuur -glycoproteïne saturatie. Sommige van de metabolieten binden covalent aan plasmaproteïnen.

Ticlopidine wordt hoofdzakelijk door de lever gemetaboliseerd. Er werd geen gemetaboliseerd ticlopidine in de urine teruggevonden. Na orale toediening van radioactief gemerkt ticlopidine wordt 50-60 % van de radioactiviteit in de urine teruggevonden en 23-30 % in de ontlasting. Er is ook een enterohepatische cyclus.

Na eenmalige of herhaalde toediening is de plasmaconcentratie van ongemetaboliseerd ticlopidine hoger bij patiënten met een verstoorde leverfunctie dan bij gezonde personen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Acute toxiciteit

Onderzoek naar de acute toxiciteit van ticlopidinehydrochloride na orale toediening aan muizen en ratten leverde LD<sub>50</sub>-waarden op van respectievelijk 600-850 mg/kg en 1.500-1.938 mg/kg lichaamsgewicht. Bij bavianen was de orale LD<sub>50</sub> hoger dan 5 g/kg lichaamsgewicht. Door het aanzienlijke emetische effect, kon er geen exacte waarde bepaald worden voor deze soort. Met stijgende effectieve doses deden de symptomen die leidden tot de dood zich voor als zenuwstoornissen.

#### Chronische toxiciteit

De onderzoeken van de chronische toxiciteit op ratten en bavianen heeft uitgewezen dat de lever het voornaamste betrokken orgaan is. De resultaten van onderzoeken op ratten en bavianen (gewichtstoename van de lever, stijging van het percentage van cytochroom P<sub>450</sub> met lichte inhibitie van de activiteit, met bovendien bij ratten: hypercholesterolemie, hypertrofie van de hepatocyten, proliferatie van het endoplasmatisch reticulum) zijn echter niet direct toepasbaar op de mens.

De resultaten van onderzoek naar de specifieke hemotoxiciteit waren vergelijkbaar. Er werd geen geschikt diermodel gevonden voor het onderzoek van veranderingen in het bloedbeeld zoals waargenomen bij de mens.

#### Reproductietoxiciteit

Onderzoek naar de reproductietoxiciteit bij ratten, muizen en konijnen leverden geen aanwijzingen op van een teratogeen vermogen van ticlopidine.

Bij de maximale doses toegediend aan muizen (200 mg ticlopidinehydrochloride /kg lichaamsgewicht/dag) en bij maternotoxische doses bij ratten (400 mg/kg lichaamsgewicht/dag) waren er tekenen van foetotoxische effecten in beide soorten (verhoogd percentage foetale resorptie, verminderde foetale groei, verstoorde ossificatie). Bij konijnen waren er geen effecten op de foetussen, zelfs bij maternotoxische doses van 200 mg ticlopidinehydrochloride /kg lichaamsgewicht/dag.

Er werden geen vruchtbaarheidsstoornissen waargenomen.

Mutageen en carcinogeen vermogen

Er is geen enkele aanwijzing van een eventueel mutageen of carcinogeen vermogen van ticlopidine.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Macrogol 6000, titaandioxide (E 171), hypromellose, povidon K25, microkristallijne cellulose, maïszetmeel, magnesiumstearaat, colloïdaal silica.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Blisterverpakking van aluminiumfolie en een pvc-laag

Verpakkingsomvang:

10, 20, 30, 60, 90 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Teva Pharma Belgium N.V.

Laarstraat 16

B-2610 Wilrijk

België

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE211556

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGINGVAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17/04/2000

Datum van de verlenging: 17/04/2005

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van laatste bijwerking van de samenvatting van de productkenmerken: 07/2016.  
Datum van de goedkeuring van de samenvatting van de productkenmerken: 08/2016.