

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ticlid 250 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet Ticlid bevat 250 mg ticlopidine hydrochloride.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet gedoseerd aan 250 mg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Ticlid is uitsluitend aangewezen voor de preventie van:

- plaatjesstoornissen als gevolg van een chronische dialyse uitgevoerd met capillaire systemen;
- de occlusie van de toegangswegen bij chronische dialyse (shunts en fistels);
- de occlusie van aorto-coronaire bypasses bij patiënten die resistent zijn voor acetylsalicylzuur (ASZ) (eventueel gediagnosticeerd met PFA-100), of bij patiënten waarbij ASZ niet kan voorgeschreven worden (intolerantie voor, of contra-indicatie van ASZ), of bij patiënten die een vasculair accident doormaakten terwijl ze behandeld werden met ASZ;
- systemische trombo-embolische accidenten bij patiënten die lijden aan claudicatio intermittens als gevolg van een atheroscleruze arteriopathie van de onderste ledematen;
- een cerebraal trombotisch infarct na voorbijgaande cerebrale ischemische aanvallen (TIA) of na een regressief cerebraal ischemisch accident (RIND). Profylaxie bij patiënten die een cerebraal trombotisch infarct doormaakten (secundaire preventie). Deze indicaties hebben uitsluitend betrekking op patiënten die resistent zijn voor ASZ (eventueel gediagnosticeerd met een PFA-100) of waarbij ASZ niet kan voorgeschreven worden (intolerantie voor, of contra-indicatie van ASZ) of patiënten die een dergelijk cerebraal accident doormaakten terwijl ze behandeld werden met ASZ.
- een subacute trombose op een coronaire endoprothese.

4.2. Dosering en wijze van toediening

De gebruikelijke dosering is 2 tabletten per dag, namelijk één 's morgens en één 's avonds, in te nemen tijdens de maaltijden, ook in geval van nierinsufficiëntie.

In geval van plaatsing van toegangswegen bij hemodialyse, mag de behandeling 1 à 2 dagen voor de ingreep starten.

In geval van plaatsing van een coronaire endoprothese, mag de behandeling beginnen net voor de plaatsing en ze wordt voortgezet gedurende 1 maand na de ingreep, ook aan 2 tabletten per dag, in dit geval in associatie met ASZ a ratio van 100 à 325 mg per dag.

In geval van leverinsufficiëntie, moet men Ticlid met voorzorg gebruiken, namelijk 1 tablet per dag.

Pediatrische patiënten

Door gebrek aan ervaring in klinische studies wordt het gebruik bij kinderen en adolescenten niet aangeraden.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Antecedenten van leukopenie, trombocytopenie en agranulocytose.
- Hemorragische diathesen
- Organletsels die kunnen bloeden : een actief gastroduodenaal ulcus of een hemorragisch cerebrovasculair accident in de acute fase.
- Hemopathieën die een verlenging van de bloedingstijd veroorzaken.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hematologische en hemorragische bijwerkingen kunnen optreden. Agranulocytose, pancytopenie en zeldzame gevallen van leukemie werden tijdens postmarketing ervaring gemeld.

Ernstige en soms fatale hematologische en hemorragische bijwerkingen (cfr. Rubriek 4.8 Bijwerkingen) kunnen voorkomen, in het bijzonder geassocieerd met:

- het niet naleven van de toezichtsmaatregelen, laattijdig stellen van de diagnose en het nemen van ongeschikte therapeutische maatregelen voor de bijwerkingen ;
- associaties met anticoagulantia of met plaatjesaggregatieremmers waaronder ASZ en NSAIDs. In geval van een coronaire endoprothese moet ticlopidine echter geassocieerd worden met ASZ (100 tot 325 mg per dag) gedurende ongeveer 1 maand na de inplantatie.

Hematologische monitoring :

Omwille van het eventueel optreden van hematologische effecten (cf.rubriek 4.8 Bijwerkingen), is het absoluut noodzakelijk om de bloedteling en de differentiële formule

(rode bloedcellen, witte bloedcellen + formule, bloedplaatjes) te controleren vooraleer men een behandeling met Ticlid opstart en daarna om de 2 weken gedurende de eerste 3 maanden van de behandeling, alsook binnen de 15 dagen na stopzetting van Ticlid indien dit gebeurt tijdens de eerste 3 maanden.

Later worden er hematologische controles, bijvoorbeeld halfjaarlijks, uitgevoerd in het kader van de globale evaluatie van de toestand van de patiënten.

Als de neutrofielentelling onder de $1500/\text{mm}^3$ valt, moeten de waarden bevestigd worden. Bij een bevestigde neutropenie (neutrofielen $<1500/\text{mm}^3$) of trombocytopenie (trombocyten $<100\ 000/\text{mm}^3$) moet men de behandeling met Ticlid stopzetten.

Omwille van de lange plasmahalfwaardetijd van ticlopidine hydrochloride, is het aanbevolen om bij elke patiënt, die binnen de eerste 90 dagen van behandeling stopt met het gebruik van ticlopidine, om welke reden ook, een bijkomende bloedtelling met witte bloedceldifferentiatie uit te voeren 2 weken na de stopzetting. Bloedtellingparameters, met inbegrip van een differentiële leukocyten- en trombocytentelling, moeten opgevolgd worden tot ze de normale waarden bereikt hebben.

Klinische monitoring:

Het is noodzakelijk om de patiënt te informeren betreffende de signalen en symptomen die mogelijk verbonden zijn aan neutropenie (koorts, keelpijn, mondulceratie), trombocytopenie en/of hemostaseproblemen (verlengde of onverwachte bloedingen, ecchymosen, purpura, donkere feces) of een TTP (cfr hieronder).

Het is noodzakelijk om de patiënt te adviseren de medicatie stop te zetten en onmiddellijk zijn/haar arts te raadplegen indien een van bovenvermelde signalen of symptomen zich voordoen. De beslissing om de behandeling te hervatten kan enkel genomen worden na overweging van de klinische en biologische gegevens.

De patiënt moet tevens geïnformeerd worden betreffende de symptomen van hepatitis (vb. geelzucht, ontkleurde stoelgang, donkere urine) en moet aangemoedigd worden om deze symptomen te melden aan de arts.

De klinische diagnose van een zeldzame, potentieel fatale, trombotische trombocytopenische purpura (TTP) wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van trombocytopenie, hemolytische anemie, neurologische symptomen die gelijkaardig zijn aan deze van een TIA of beroerte, nierstoornissen en koorts.

TTP kan plots optreden. De meeste gevallen werden waargenomen tijdens de eerste 8 weken van de behandeling.

Omwille van het risico op een fatale evolutie, is het aanbevolen om in geval van vermoeden van TTP contact op te nemen met een gespecialiseerd team. De behandeling met plasmaferese staat erom bekend de prognose te verbeteren. Aangezien de toediening van bloedplaatjes kan leiden tot verhoogde trombose, moet dit, indien mogelijk, vermeden worden.

Kruisreacties tussen thiënopyridines:

Patiënten moeten geëvalueerd worden voor voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor andere thiënopyridines (zoals clopidogrel, prasugrel) aangezien kruisreacties onder thiënopyridines werden gemeld (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen). Thiënopyridines kunnen milde tot ernstige allergische reacties veroorzaken zoals rash, angio-oedeem of hematologische reacties zoals trombocytopenie en neutropenie. Patiënten die eerder

een allergische en/of hematologische reactie op een thiënoprydine hebben ontwikkeld, kunnen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van dezelfde of een andere reactie op een andere thiënoprydine. Het is aanbevolen om te controleren op kruisreacties.

Hemostase:

Ticlopidine moet met voorzorg gebruikt worden bij patiënten met een verhoogd bloedingsrisico.

Het is aanbevolen ticlopidine niet te associëren met heparines, orale anticoagulantia en plaatjesaggregatieremmers (cf. rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie); in uitzonderlijke gevallen echter waarin deze geneesmiddelen geassocieerd worden, is het noodzakelijk om een specifieke klinische en biologische monitoring uit te voeren, met inbegrip van de bloedingstijd (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Zelfs bij een kleine chirurgische interventie (vb. tandextractie) verwacht men een verlengde bloedingstijd. In geval van een niet-dringende chirurgische ingreep moet de behandeling, waar mogelijk, minstens 10 dagen op voorhand stopgezet worden omwille van een aanzienlijk bloedingsrisico. (behalve als er uitdrukkelijk een plaatjesaggregatieremmende werking nodig is). Na stopzetting van de behandeling, is het aanbevolen het residueel effect van het product op de hemostase te evalueren (bloedingstijd).

Ticlopidine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) krijgen (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

In geval van een dringende chirurgische ingreep, kunnen er 3 maatregelen genomen worden, alleen of in associatie om het bloedingsrisico te beperken en de verlenging van de bloedingstijd te verminderen: toediening van 0,5 à 1 mg/kg methylprednisolon I.V., eventueel te herhalen, infusie van desmopressine in een dosis van 0,2 à 0,4 µg/kg, transfusie van verse plaatjes onder de vormen van plaatjesconcentraten.

Aangezien Ticlid sterk gemetaboliseerd wordt door de lever moet men dit geneesmiddel met voorzorg gebruiken bij patiënten met leverinsufficiëntie. In geval van een vermoeden van leverdysfunctie moeten leverfunctietesten uitgevoerd worden, in het bijzonder tijdens de eerste maanden van de behandeling; de behandeling moet onderbroken worden en een leverfunctietest moet uitgevoerd worden in geval van hepatitis of geelzucht.

In gecontroleerde klinische studies werden er geen onverwachte problemen waargenomen bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie; er is geen ervaring met dosisaanpassing bij patiënten met hogere graden van nierinsufficiëntie. Toch kan het bij patiënten met nierinsufficiëntie nodig zijn om de dosis ticlopidine te verminderen of de behandeling te stoppen indien hemorragische of hematologische problemen zich voordoen.

Alle patiënten moeten nauwkeurig opgevolgd worden betreffende klinische tekenen en symptomen van bijwerkingen, in het bijzonder tijdens de eerste 3 maanden van behandeling.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Associaties met verhoogd bloedingsrisico :

Geneesmiddelen met bloedingsrisico:

Verhoogd bloedingsrisico door de potentieel additieve werking. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met bloedingsrisico moet met de nodige voorzorg gebeuren.

NSAIDs :

Toename van het bloedingsrisico (synergie van de plaatjesaggregatieremmende activiteit in associatie met het effect van de NSAIDs op de gastro-duodenale mucosa).

Als deze associatie niet kan vermeden worden, is klinische en biologische monitoring (inclusief de bloedingstijd) noodzakelijk.

Plaatjesaggregatieremmers:

Toename van het bloedingsrisico (synergie van de plaatjesaggregatieremmende activiteit). Als de associatie niet kan vermeden worden, is een strikte klinische en biologische monitoring (inclusief de bloedingstijd) noodzakelijk.

Salicylaten (door extrapolatie van ASZ):

Toename van het bloedingsrisico (synergie van de plaatjesaggregatieremmende activiteit in associatie met het salicylaat effect op de gastro-duodenale mucosa).

Als deze associatie niet kan vermeden worden, is een strikte klinische en biologische monitoring (inclusief de bloedingstijd) noodzakelijk.

In geval van een coronaire endoprothese, zie rubriek 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik.

Orale anticoagulantia:

Toename van het bloedingsrisico (associatie van het anticoagulerend effect en het plaatjesaggregatieremmend effect).

Als deze associatie niet kan vermeden worden, is een klinische en biologische monitoring (inclusief de INR) noodzakelijk.

Heparines:

Toename van het bloedingsrisico (associatie van het anticoagulerend effect en het plaatjesaggregatieremmend effect).

Als deze associatie niet kan vermeden worden, is een klinische en biologische monitoring (inclusief de APTT) noodzakelijk.

Pentoxifylline:

Omwille van het verhoogde bloedingsrisico moet de gelijktijdige toediening van pentoxifylline en ticlopidine met voorzichtigheid gebeuren.

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's):

Omdat SSRI's de hemostatische functie van bloedplaatjes kunnen verminderen en aldus het bloedingsrisico kunnen verhogen, in het bijzonder in de aanwezigheid van andere antitrombotica, moet het gelijktijdig gebruik van SSRI's met ticlopidine met voorzichtigheid gebeuren.

Associaties die een gebruiksvoorzorg vereisen :

Theofylline:

Toename van de theofylline plasmaspiegels met risico op overdosering (afname van de plasmaklaring van theofylline).

Klinische monitoring en eventueel bepaling van de theofylline plasmaspiegels zijn noodzakelijk . Indien nodig, de dosering van theofylline aanpassen tijdens de behandeling met ticlopidine en na zijn stopzetting.

Digoxine:

De gelijktijdige toediening van ticlopidine en digoxine induceert een lichte daling (ongeveer 15%) van de plasmaspiegels van digoxine. Dit zou niet leiden tot wijzigingen in de therapeutische efficiëntie van digoxine.

Fenobarbital:

Bij gezonde vrijwilligers zijn de plaatjesaggregatieremmende effecten van ticlopidine niet gewijzigd door de chronische toediening van fenobarbital.

Fenytoïne:

In vitro studies toonden aan dat ticlopidine fenytoïne niet verplaatste van zijn bindingsplaatsen op de plasmaproteïnen.

Maar dit interactiefenomeen werd niet *in vivo* bestudeerd voor ticlopidine en zijn metabolieten.

Bij het gelijktijdig voorschrijven van ticlopidine en fenytoïne, werden er zeldzame gevallen van stijging van de plasmaspiegels en van de toxiciteit van fenytoïne gerapporteerd.

Associatie van fenytoïne en ticlopidine moet met voorzichtigheid gebeuren en het kan nuttig zijn om de plasmaspiegels van fenytoïne opnieuw te bepalen.

S-ketamine :

Ticlopidine is een sterke remmer van het cytochroom P450 (CYP2B6). Gelijktijdige toediening van ticlopidine met S-ketamine kan de plasmawaarden van S-ketamine doen stijgen, met name door remming van zijn CYP2B6 gemedieerde metabolisme (zie rubriek 5.2).

Andere gelijktijdige behandelingen:

Tijdens klinische studies werd ticlopidine gebruikt in associatie met bètablokkers, calciumantagonisten en diuretica zonder klinisch significante ongewenste interacties.

In vitro studies toonden aan dat ticlopidine zich op reversibele wijze (98%) bindt aan de plasmaproteïnen, maar geen interactie vertoont met betrekking tot de binding van de plasmaproteïnen aan propranolol, een basisch geneesmiddel dat ook sterk eiwitgebonden is.

De biologische halfwaardetijd van antipyrine, dat gemetaboliseerd wordt door het cytochroom P-450 systeem, wordt met 25% verlengd indien geassocieerd aan ticlopidine. Dit wordt ook verwacht voor substanties met een gelijkaardig hepatisch metabolisme. In het bijzonder voor stoffen met een nauwe therapeutische index zal dosisaanpassing noodzakelijk zijn bij het begin van de behandeling en na stopzetting van de associatie.

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

Chronische behandeling met cimetidine verhoogt significant de ticlopidine plasmaspiegel.

In uitzonderlijke gevallen, werd er een daling van de spiegels van ciclosporine gerapporteerd. Een monitoring van de plasmaspiegels van ciclosporine moet uitgevoerd worden in geval van gelijktijdig voorschrijven.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van ticlopidine tijdens de zwangerschap werd niet aangetoond.

Behalve in geval van absolute noodzaak, mag ticlopidine niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Studies bij de rat toonden aan dat ticlopidine uitgescheiden wordt in de melk.

De veiligheid van ticlopidine bij borstvoeding werd niet aangetoond.

Behalve in geval van absolute noodzaak, mag ticlopidine niet gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

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

Bepaalde bijwerkingen van ticlopidine, zoals duizeligheid, kunnen de rijvaardigheid en het vermogen op machines te bedienen nadelig beïnvloeden.

4.8. Bijwerkingen

De volgende CIOMS frequentiebepaling wordt gebruikt, indien van toepassing:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak:

- neutropenie met inbegrip van ernstige neutropenie (cfr. Rubriek 4.4)
- agranulocytose

In het kader van twee grote klinische studies (multicentrische, gecontroleerde klinische studies CATS en TASS) bij 2048 patiënten met TIA/beroerte die behandeld werden met ticlopidine, werd er een nauwgezette monitoring van de bloedformule uitgevoerd.

De incidentie van neutropenie bedroeg 2,4 %, waarvan 0,8 % ernstige neutropenie (< 450 neutrofielen/ mm^3).

In deze klinische studies, zoals in de meeste gevallen die gerapporteerd werden in het kader van de geneesmiddelenbewaking, traden de meeste gevallen van ernstige neutropenie of agranulocytose (< 300 neutrofielen/ mm^3) op tijdens de eerste drie maanden van de behandeling met ticlopidine; ze gingen niet steeds gepaard met tekens van infectie van andere klinische symptomen (noodzaak van een monitoring van het bloedbeeld en de differentiële formule). Het beenmerg vertoonde in deze gevallen meestal een daling van de precursoren van de myeloïde reeks.

Soms: trombopenie ($< 80.000/\text{mm}^3$) geïsoleerd of uitzonderlijk geassocieerd met hemolytische anemie.

Sepsis en septische shock kunnen fatale complicaties zijn van agranulocytose.

Zelden: medullaire aplasie, pancytopenie, trombotische trombocytopenische purpura, leukemie (cfr rubriek 4.4), trombocytose.

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: immunologische reacties inclusief vb. allergische reacties, anafylaxie, oedeem van Quincke, artralgie, vasculitis, lupus syndroom, overgevoeligheidsnefropathie die soms leidt tot nierfalen, allergische pneumopathie, eosinofilie.

Niet bekend: geneesmiddelen-kruisallergie tussen thiënoprydines (zoals clopidogrel, prasugrel) (zie rubriek 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid.

Soms: sensibele stoornissen (perifere neuropathie)

Zelden: tinnitus

Bloedvataandoeningen

Soms: kneuzing, ecchymose, hematurie, tandvlesbloedingen, epistaxis, conjunctivabloedingen, pre- en postoperatieve bloedingen, bloedingen die ernstig kunnen zijn, soms werden er fatale gevolgen geobserveerd.

Zeer zelden: hersenbloeding.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: diarree en nausea. De meeste gevallen van diarree zijn matig en voorbijgaand en treden op tijdens de eerste drie maanden van de behandeling.

Soms: gastroduodenale zweren

Zeer zelden: ernstige diarree met colitis (met inbegrip van lymfocyttaire colitis). Meestal verdwijnen deze manifestaties na 1 à 2 weken zonder dat ticlopidine wordt stopgezet. Als het effect ernstig is en aanhoudt, moet men de behandeling stopzetten.

Niet bekend: gastralgie

Lever- en galaandoeningen

Vaak: stijgingen van de leverenzymen, stijging alkalische fosfatasen en transaminasen (cfr rubriek 4.4).

Soms: stijging van de bilirubine

Zelden: cytolytische en/of cholestatische hepatitis

Zeer zelden: gevallen van hepatitis met fatale evolutie, fulminante hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: huidrupties, in het bijzonder maculopapulair of urticarieel, vaak met pruritus. Meestal treden de erupties op tijdens de eerste drie maanden na het begin van de behandeling en gemiddeld na 11 dagen. Als de behandeling wordt stopgezet, verdwijnen de symptomen na enkele dagen. Deze erupties kunnen veralgemeend zijn.

Soms: exfoliatieve dermatitis, eczeem/dermatitis

Zeer zelden: multiform erytheem, Stevens-Johnson syndroom en syndroom van Lyell.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Niet bekend: interstitiële longziekte veroorzaakt door allergische longontsteking

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer zelden: koorts

Onderzoeken

Vaak: De chronische behandeling met ticlopidine kan geassocieerd worden met een stijging van de spiegels van cholesterol en de serumtriglyceriden. De serumspiegels van HDL-C, LDL-C, VLDL-C en de triglyceriden kunnen met 8 à 10% stijgen na 1 à 4 maanden, zonder latere progressie bij voortzetting van de behandeling. De verhoudingen van de lipoproteïne subfracties (in het bijzonder de verhouding van HDL op LDL) blijven ongewijzigd. De gegevens van de klinische studies toonden aan dat het effect niet afhangt van de leeftijd, het geslacht, het alcoholverbruik of diabetes en geen gevolgen heeft voor het cardiovasculair risico.

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:

België:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II Victor Hortaplein, 40/40 B-1060 Brussel	Postbus 97 B-1000 Brussel Madou
---	---------------------------------------

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)

CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois

Rue du Morvan

54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX

Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87

E-mail : crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé

Division de la Pharmacie et des Médicaments

20, rue de Bitbourg

L-1273 Luxembourg-Hamm

Tél. : (+352) 2478 5592

E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9. Overdosering

Momenteel beschikt men over geen gegevens op dit vlak.

Maar, omwille van de farmacodynamische eigenschappen van het product en de gerapporteerde bijwerkingen, moet men opletten voor het optreden van stoornissen van digestieve, hematologische of hemorragische aard. In elk geval moet men de klassieke maatregelen nemen : maagspoeling, controles van de bloedingstijd, van de hematologische parameters en ondersteunende maatregelen worden aanbevolen.

Indien plotse correctie van een verlengde bloedingstijd nodig is, kan transfusie met bloedplaatjes de effecten van ticlopidine omkeren (cfr rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Ticlopidine is niet dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: plaatjesaggregatieremmers met exclusie van heparine, ATC-code: BO1AC/05.

In de klinische farmacologie, geeft Ticlid blijk van een inhiberende activiteit op sommige plaatjesfuncties; deze inhibitie uit zich vooral door een verlenging van de bloedingstijd, een afname van de adhesiviteit van de plaatjes en een afname van hun aggregatie uitgelokt door verschillende inductoren, vooral adenosinedifosfaat of ADP. Deze activiteit manifesteert zich niet in vitro maar alleen in vivo ; tot nu toe werd er echter nog geen enkele actieve metaboliet aangetoond.

Het plaatjesaggregatieremmend effect wordt waargenomen binnen de twee dagen na de toediening van Ticlid tweemaal per dag. Het maximaal plaatjeaggregatieremmend effect wordt bekomen 5 à 8 dagen na de inname tweemaal per dag van 250 mg ticlopidine.

Na de stopzetting van de behandeling normaliseren de bloedingstijd en de andere plaatjesfunctietesten binnen een week bij de meeste patiënten.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van 250 mg ticlopidine aan gezonde nuchtere mannen, wordt meer dan 80% van de ingenomen dosis geabsorbeerd. De concentratiepiek wordt bekomen ongeveer na twee uur en bedraagt gemiddeld 0,5 mg/l. Terwijl de inname van voedsel de absorptie neigt te verhogen, neemt ze af door de inname van antacida.

Distributie

Ticlopidine wordt uitgebreid verdeeld in het organisme en dierstudies toonden geen weefsels met hoge affiniteit, noch een risico op accumulatie. De transplacentaire passage van het ongewijzigd product en/of zijn metabolieten werd aangetoond bij verschillende dierspecies.

Ticlopidine bindt zich bijna volledig en reversibel aan de vijf belangrijkste plasmaproteïnen : zijn binding aan serumalbumine en aan lipoproteïnen is niet verzadigbaar, deze aan zure α - glycoproteïne is verzadigbaar.

In steady-state

De steady state plasmaspiegels worden bekomen na 7 à 10 dagen behandeling a rato van 250 mg tweemaal per dag. De plasmaspiegels van ongewijzigd ticlopidine fluctueren gemiddeld tussen 0,2 en 0,9 mg/l.

Eliminatie

Het gemiddeld terminaal eliminatiehalfleven in steady state van Ticlid bedraagt ongeveer 30 à 50 uur.

Ticlopidine ondergaat een uitgebreide metabolisatie door de lever. Na orale toediening van het radio-actief product, vindt men 50 à 60% van de radio-activiteit in de urine en 30 % in de stoelgang.

Biotransformatie

Op basis van *in vitro* en *in vivo* gegevens is ticlopidine een sterke remmer van het cytochroom P450 (CYP2B6) (zie rubriek 4.5). Op basis van *in vitro* gegevens is het ook een remmer van CYP2C19 en CYP2D6 maar in mindere mate.

Klinische situaties met een gewijzigde kinetiek

De nierstoornissen lijken de circulerende spiegels van ticlopidine niet te beïnvloeden, maar ernstige leverstoornissen verhogen deze spiegels. Bij bejaarden werd er een afname van de metabole klaring waargenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen gegevens bezorgd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose- povidon K 30- citroenzuur anhydrisch- maïszetmeel- stearinezuur- magnesiumstearaat- hypromellose- titaandioxide- macrogol 8000.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Dozen met 30 en 60 filmomhulde tabletten van 250 mg in blisterverpakking (transparante PVC 250 µm / aluminium 20 µm).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten

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

[CHEPLAPHARM](#) Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Duitsland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL TE BRENGEN

BE113251

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 juni 1979
Datum van laatste verlenging: 22 oktober 2003

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum : 01/2021