

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## **Pr** **TEVA-TICLOPIDINE** (chlorhydrate de ticlopidine)

Comprimés de 250 mg

Norme Teva

Inhibiteur de la fonction plaquettaire

Teva Canada Limitée  
30, Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
M1B 2K9  
[www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)

Date de rédaction :  
Le 17 novembre 2011

N° de contrôle de la présentation : 150008

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr<sup>e</sup>TEVA-TICLOPIDINE**  
(chlorhydrate de ticlopidine)

Comprimés de 250 mg

### CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Inhibiteur de la fonction plaquettaire

### MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le chlorhydrate de ticlopidine est un inhibiteur de la fonction plaquettaire dont l'ampleur de l'action dépend du temps et de la dose. À ce titre, il entrave l'agrégation des plaquettes et la libération des facteurs plaquettaires, et entraîne une prolongation du temps de saignement. Cet agent n'a pas d'activité *in vitro* importante.

On ignore le mécanisme d'action exact de la ticlopidine, mais on sait qu'il ne procède ni d'une inhibition de la voie de la prostacycline ou du thromboxane, ni d'une inhibition de l'AMP cyclique intraplaquettaire.

Le chlorhydrate de ticlopidine perturbe la fonction membranaire des plaquettes en empêchant le fibrinogène de s'y lier — sous l'influence de l'ADP —, et, par suite, les interactions entre plaquettes. Les effets du chlorhydrate de ticlopidine sur la fonction plaquettaire sont irréversibles.

L'administration de doses thérapeutiques de chlorhydrate de ticlopidine prolonge habituellement le temps de saignement de 2 à 5 fois la valeur initiale.

Le temps de saignement et les autres épreuves de la fonction plaquettaire redeviennent normaux environ une semaine après l'interruption du traitement chez la majorité des patients.

La corrélation entre les concentrations plasmatiques de chlorhydrate de ticlopidine et l'inhibition plaquettaire fait toujours l'objet de recherches. La plupart des données qui suivent ont été obtenues auprès de patients d'âge comparable à celui de patients qui participent normalement aux études cliniques (63 ans en moyenne).

Le chlorhydrate de ticlopidine est absorbé rapidement après administration orale d'une dose thérapeutique. En effet, les concentrations plasmatiques culminent environ deux heures après l'administration. L'absorption est presque complète (au moins 80 %). L'administration de

chlorhydrate de ticlopidine après les repas entraîne une augmentation de 20 % des concentrations plasmatiques.

Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes environ 14 jours après l'administration de 250 mg *bid*. La demi-vie d'élimination terminale du chlorhydrate de ticlopidine est de 4 à 5 jours, mais il n'existe pas de corrélation entre le degré de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et les concentrations plasmatiques.

Le chlorhydrate de ticlopidine se lie de manière réversible (98 %) aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine et aux lipoprotéines sériques. Cette liaison est non saturable.

Le chlorhydrate de ticlopidine subit un métabolisme hépatique important, aussi l'urine est-elle exempte de traces. Le chlorhydrate de ticlopidine non métabolisé constitue une fraction mineure après administration d'une dose unique, mais une fois l'état d'équilibre atteint, il en devient le composant principal.

L'insuffisance hépatique entraîne des concentrations plasmatiques de ticlopidine intacte plus élevées qu'en temps normal après l'administration d'une dose unique ou de doses multiples.

L'inhibition de l'agrégation plaquettaire débute dans les 2 jours suivant l'administration d'une dose de 250 mg *bid* et devient maximale après 8 à 11 jours.

Une étude bilatérale a comparé la biodisponibilité des comprimés TEVA-TICLOPIDINE 250 mg à celle des comprimés TICLID<sup>®</sup> 250 mg administrés en dose unique. Le tableau ci-après présente les paramètres pharmacocinétiques correspondant à l'administration d'une dose orale unique de 2 comprimés de 250 mg à jeun (TEVA-TICLOPIDINE par rapport à TICLID<sup>®</sup>).

	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV)		Rapport de la moyenne géométrique (%)
	TEVA-TICLOPIDINE (2 x 250 mg)	TICLID <sup>®**</sup> (2 X 250 mg)	
ASC <sub>0-72 h</sub> (ng•h/mL)	6 412 8 223 (73)	6 486 7 761 (59)	98,9
ASC <sub>i</sub> (ng•h/mL)	6 954 9 014 (76)	7249 8 797 (60)	95,9
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1 626 1 943 (65)	1 694 1 909 (51)	96,0
t <sub>max</sub> * (h)	2,56 (0,70)	2,95 (0,75)	
t <sub>1/2</sub> * (h)	21,4 (10,0)	27,6 (19,0)	

\* La valeur de ces deux paramètres est la moyenne arithmétique (écart-type).

\*\* Comprimés TICLID<sup>®</sup> 250 mg, fabriqués par Syntex Inc., Canada.

## INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TEVA-TICLOPIDINE (chlorhydrate de ticlopidine) est indiqué pour réduire le risque de récurrences d'accident vasculaire cérébral chez les patients qui ont déjà présenté au moins un des accidents suivants : AVC thromboembolique constitué, AVC mineur, déficit neurologique ischémique réversible ou accident ischémique transitoire (AIT), y compris la cécité monoculaire transitoire.

Étant donné que la ticlopidine peut provoquer un purpura thrombopénique thrombotique (PTT) pouvant menacer le pronostic vital et d'autres dyscrasies sanguines, y compris une neutropénie/agranulocytose, et une anémie aplasique (MISES EN GARDE, Complications hématologiques), on doit réserver la ticlopidine pour les patients qui sont soit intolérants ou allergiques au traitement par l'acide acétylsalicylique (AAS), chez lesquels le traitement par l'acide acétylsalicylique (AAS) a échoué et pour qui d'autres traitements antiplaquettaires ne conviennent pas.

Le choix d'une prophylaxie de l'AVC doit tenir compte des antécédents du patient et de son état de santé courant, ainsi que du respect qu'il peut accorder aux exigences en matière d'analyses sanguines dans le traitement par la ticlopidine.

## CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de TEVA-TICLOPIDINE (chlorhydrate de ticlopidine) est contre-indiqué dans les cas suivants :

1. Hypersensibilité au médicament ou à l'un de ses excipients ;
2. Présence ou antécédents de troubles hématopoïétiques (p. ex., neutropénie, thrombocytopénie ou agranulocytose) ;
3. Diathèse hémorragique ou troubles de l'hémostase ;
4. Maladie associée à des hémorragies actives, telle qu'ulcère gastro-duodéal hémorragique ou hémorragie intracrânienne ;
5. Dysfonction hépatique grave.

## MISES EN GARDE

La ticlopidine peut provoquer un purpura thrombopénique thrombotique (PTT) pouvant menacer le pronostic vital et d'autres dyscrasies sanguines, y compris une neutropénie/agranulocytose, et une anémie aplasique (MISES EN GARDE, Complications hématologique et EFFETS INDÉSIRABLES). On doit réserver la ticlopidine uniquement pour les patients qui présentent un risque élevé d'accident vasculaire cérébral (AVC) (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

Tous les patients devraient être soumis à une leucocytémie avec formule différentielle et une numération plaquettaire à toutes les semaines, en commençant au tout début, avant d'amorcer le traitement, et, par la suite, jusqu'à la fin du troisième mois de traitement par la ticlopidine (MISES EN GARDE, Complications hématologiques). Advenant l'observation de tout signe de PTT ou de neutropénie, on doit immédiatement cesser le traitement par la ticlopidine. Pendant les 3 premiers mois du traitement, les ordonnances de ticlopidine devraient être limitées à la quantité de comprimés nécessaires pour 14 jours de traitement à la fois (voir PRÉSENTATION).

### Complications hématologiques

Toutes les formes de réactions adverses hématologiques sont potentiellement mortelles. On a fait état de rares cas de pancytopenie, d'anémie aplasique ou de thrombocytopenie. Le purpura thrombopénique thrombotique (PTT) est caractérisé par une thrombocytopenie, une anémie microangiopathique (schizocytes [érythrocytes fragmentés] observés sur le frottis sanguin périphérique), des observations neurologiques, une dysfonction rénale et de la fièvre. Les signes et symptômes peuvent survenir dans n'importe quel ordre; les symptômes cliniques peuvent, particulièrement, précéder les observations en laboratoire de plusieurs heures, voire jours.

Le PTT n'a pas été observé pendant les essais cliniques, mais un certain nombre de cas (dont certains se sont soldés par un décès) ont été signalés spontanément à ce jour par le biais de pharmacovigilance à l'échelle mondiale. L'incidence du PTT associé à l'utilisation de la ticlopidine pour la prévention des AVC et pour la prévention de thromboses à la suite du placement d'une endoprothèse coronarienne est estimée à un cas sur 1 600 à 5 000 patients traités (0,06 % à 0,02%), tandis que dans la population en général, le PTT est estimé survenir à une fréquence de 3,7 cas par année par million de personnes (0,00037 %). Le temps médian avant l'apparition du PTT était de 3 à 4 semaines à partir du début du traitement, mais quelques cas sont survenus aussi tôt que la journée même du traitement et aussi tard que 12 semaines après l'administration du médicament. Le traitement consiste en cessation du traitement par la ticlopidine et en plasmaphérèse. Puisque les transfusions plaquettaires peuvent accélérer une thrombose chez les patients souffrant de PTT sous ticlopidine, celles-ci devraient être évitées.

Environ 2,4 % des patients ayant reçu de la ticlopidine au cours d'études cliniques ont présenté une neutropénie (définie comme un taux absolu de neutrophiles [NAN] inférieur à  $1,2 \times 10^9$  cellules/L). L'incidence de neutropénie importante (NAN <  $0,45 \times 10^9$  cellules/L) a été de 0,8 %. Une neutropénie prononcée survient entre les 3<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> semaines du traitement, mais elle peut

apparaître brusquement en quelques jours. La moelle osseuse présente une diminution des précurseurs myéloïdes. Cette maladie, qui peut menacer le pronostic vital, est habituellement réversible, le rétablissement survenant habituellement entre 1 et 3 semaines après l'interruption du traitement ou, dans certains cas, un peu plus tard.

L'incidence de thrombocytopénie (définie comme une numération plaquettaire inférieure à  $0,8 \times 10^{11}$  cellules/L) dans les études cliniques a été de 0,4 % chez des patients traités par la ticlopidine. Par comparaison, l'incidence chez les patients traités par AAS ou placebo a été de 0,3 % et de 0,4 % respectivement. La thrombocytopénie peut se présenter seule ou être accompagnée de neutropénie. Elle survient entre les 3<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> semaines du traitement et disparaît habituellement après son arrêt. Tous les patients recevant TEVA-TICLOPIDINE (chlorhydrate de ticlopidine) doivent faire évaluer leur nombre de globules blancs et obtenir une formule leucocytaire ainsi qu'une numération des plaquettes sanguines toutes les semaines, dès le départ d'abord, puis jusqu'à la fin du 3<sup>e</sup> mois de traitement. Les résultats doivent être confirmés si la numération des neutrophiles montre une tendance à la baisse ou si elle se situe à moins de 30 % de la valeur initiale. Le traitement doit être interrompu si la neutropénie ( $NAN < 1,2 \times 10^9$  cellules/L) ou la thrombocytopénie ( $< 0,8 \times 10^{11}$  cellules/L) sont confirmées. La formule sanguine complète avec formule leucocytaire ainsi que la numération des plaquettes devraient être surveillées jusqu'à ce quelles soient revenues à la normale. Compte tenu de la longue demi-vie de TEVA-TICLOPIDINE (chlorhydrate de ticlopidine), on recommande d'effectuer une numération globulaire additionnelle avec formule leucocytaire 2 semaines après l'arrêt du traitement chez tout patient qui cesse de prendre TEVA-TICLOPIDINE pour une raison ou une autre au cours des 90 premiers jours (voir PRÉCAUTIONS).

### **Complications hémorragiques**

L'administration de chlorhydrate de ticlopidine entraîne une prolongation du temps de saignement. Des cas de purpura ont été signalés, de même que quelques cas de troubles hémorragiques plus graves, tels qu'hématémèse, méléna, hémothorax et hémorragie intracrânienne. Les patients doivent être avisés de surveiller les signes de troubles hémorragiques et de signaler immédiatement toute anomalie à leur médecin. En cas de complications hémorragiques, le patient doit interrompre le traitement lui-même s'il lui est impossible de voir son médecin sur-le-champ.

### **Anticoagulants et antiplaquettaires**

Étant donné que ni la tolérabilité ni l'innocuité d'un traitement concomitant n'ont été établies, on devrait s'abstenir d'employer des héparines, des anticoagulants oraux ou des agents antiplaquettaires durant l'administration de TEVA-TICLOPIDINE (voir PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses). Toutefois, s'il faut exceptionnellement administrer un traitement concomitant, on veillera à surveiller de près les paramètres cliniques et biochimiques.

### **Anomalies de la fonction hépatique**

La plupart des patients qui reçoivent du chlorhydrate de ticlopidine présentent une augmentation de la phosphatase alcaline par rapport aux valeurs initiales. En outre, un tiers d'entre eux

connaissent une augmentation qui dépasse la limite supérieure des valeurs de référence et 6 % présentent un taux dépassant le double de ces valeurs. Les augmentations observées n'ont toutefois pas progressé et elles n'ont pas entraîné de symptômes. Deux cas d'ictère cholestatique (0,1 %) accompagné d'une élévation des transaminases, de la phosphatase alcaline et de la bilirubine (élévation supérieure à 43 µmol/L) ont été observés dans les études cliniques. Les deux patients en question ont récupéré peu de temps après l'arrêt du traitement. Après la commercialisation du produit, de rares cas d'hépatite ont été signalés au cours des premiers mois du traitement. Règle générale cependant, l'évolution de la maladie a été favorable une fois le traitement interrompu, le délai de récupération allant de 4 à 239 jours et présentant une médiane de 30 jours.

### **Grossesse**

L'innocuité du chlorhydrate de ticlopidine n'ayant pas été établie durant la grossesse, ce médicament ne doit pas être administré aux femmes enceintes.

### **Pédiatrie**

L'innocuité de ce produit n'ayant pas été établie chez les enfants, il ne faut pas l'utiliser chez cette population.

## **PRÉCAUTIONS**

### **Sélection des patients**

TEVA-TICLOPIDINE (chlorhydrate de ticlopidine) ne doit être utilisé que pour les indications établies (voir INDICATIONS) et non pour traiter les troubles hématopoïétiques, les troubles de l'hémostase, les patients souffrant de maladies associées à des hémorragies actives (voir CONTRE-INDICATIONS) ou les patients devant subir une chirurgie électorale. Les patients âgés ont bien toléré le médicament dans les études cliniques, mais son innocuité chez les enfants et les femmes enceintes n'a pas été établie.

### **Surveillance clinique**

Les signes et symptômes cliniques d'effets indésirables (voir EFFETS INDÉSIRABLES) doivent être surveillés de près chez tous les patients qui prennent TEVA-TICLOPIDINE (chlorhydrate de ticlopidine). Il faut expliquer au patient la symptomatologie de la neutropénie (fièvre, frissons, maux de gorge, ulcères de la bouche), de la thrombocytopénie et des troubles de l'hémostase (saignements prolongés ou inhabituels, contusions, purpura, selles foncées), de la jaunisse (urine foncée et selles pâles) ainsi que des réactions allergiques, et lui dire d'interrompre le traitement et de consulter son médecin sans tarder s'il présente de tels signes.

### **Surveillance des paramètres de laboratoire**

Tous les patients recevant TEVA-TICLOPIDINE (chlorhydrate de ticlopidine) doivent faire évaluer leur nombre de globules blancs et obtenir une formule leucocytaire ainsi qu'une numération des plaquettes sanguines toutes les semaines, dès le départ d'abord, puis jusqu'à la fin du 3<sup>e</sup> mois de traitement. Les résultats doivent être confirmés si la numération des neutrophiles

montre une tendance à la baisse ou si elle se situe à moins de 30 % de la valeur initiale. Le traitement doit être interrompu si la neutropénie ( $\text{NAN} < 1,2 \times 10^9$  cellules/L) ou la thrombocytopénie ( $< 0,8 \times 10^{11}$  cellules/L) sont confirmées. Compte tenu de la longue demi-vie de TEVA-TICLOPIDINE (chlorhydrate de ticlopidine), on recommande d'effectuer une numération globulaire additionnelle avec formule leucocytaire deux semaines après l'arrêt du traitement chez tout patient qui cesse de prendre TEVA-TICLOPIDINE pour une raison ou une autre au cours des 90 premiers jours (voir MISES EN GARDE). Par la suite, on ne déterminera la numération leucocytaire de nouveau qu'en cas de symptomatologie évoquant une neutropénie.

Effectuer des épreuves de la fonction hépatique en cas de symptomatologie évoquant une dysfonction hépatique durant le traitement par TEVA-TICLOPIDINE (chlorhydrate de ticlopidine).

### **Chirurgie électorive**

L'administration de chlorhydrate de ticlopidine doit être interrompue 10 à 14 jours avant une chirurgie électorive ou une extraction dentaire. En outre, on mesurera le temps de saignement et le nombre de thrombocytes avant l'intervention si les signes cliniques le justifient.

### **Chirurgie d'urgence**

La chirurgie peut être compliquée par des saignements prolongés chez les patients qui prennent du chlorhydrate de ticlopidine. La transfusion de plaquettes fraîches devrait, croit-on, améliorer l'hémostase chez ces patients, mais aucune étude clinique ne permet de confirmer cette présomption. Par ailleurs, certaines études pharmacologiques indiquent que les glucocorticoïdes peuvent normaliser le temps de saignement chez les patients qui prennent du chlorhydrate de ticlopidine, mais nulle donnée ne montre qu'un tel traitement peut améliorer l'hémostase chez les patients qui doivent subir une chirurgie.

### **Précautions particulières**

**Foie :** Le chlorhydrate de ticlopidine est contre-indiqué chez les patients qui souffrent de dysfonction hépatique ou d'ictère cholestatique graves. Une légère augmentation de la phosphatase alcaline peut survenir au cours du traitement, mais celle-ci n'a de conséquence aucune chez la majorité des patients (voir MISES EN GARDE et CONTRE-INDICATIONS).

**Reins :** Le chlorhydrate de ticlopidine est bien toléré chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale modérée. On recommande toutefois d'être prudent et de surveiller les patients de près en cas de maladie rénale grave.

**Appareil digestif :** Le chlorhydrate de ticlopidine est contre-indiqué en présence de maladies associées à des saignements actifs, par exemple en cas d'ulcère hémorragique. Rechercher la présence de sang occulte dans les selles et utiliser son jugement clinique si le patient a des antécédents de lésions ulcéreuses.

**Traumatismes :** Interrompre temporairement le traitement, c'est-à-dire jusqu'à ce que le risque d'hémorragie anormale soit éliminé. Un seul cas d'hémorragie intracrânienne fatale consécutive à un traumatisme crânien a été signalé, mais on ignore dans quelle mesure le chlorhydrate de ticlopidine était responsable de cette hémorragie.

**Interactions médicamenteuses :** Étant donné que le chlorhydrate de ticlopidine est métabolisé par le foie, il peut être nécessaire, au début ou à la fin d'un traitement concomitant, d'ajuster la posologie de TEVA-TICLOPIDINE ou d'autres médicaments métabolisés par le foie.

Le tableau ci-après présente les interactions médicamenteuses ayant été observées, le cas échéant, à la suite de l'administration concomitante de certains agents et de chlorhydrate de ticlopidine.

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

AGENTS	INTERACTION OBSERVÉE
<b>ASSOCIATIONS AUGMENTANT LE RISQUE HÉMORRAGIQUE</b>	
AINS, y compris l'AAS	Les effets antithrombotiques du chlorhydrate de ticlopidine, combinés à ceux de l'AAS ou des AINS, peuvent entraîner une augmentation du risque de complications hémorragiques. Une étroite surveillance de l'état clinique et des paramètres de laboratoire s'imposent s'il faut administrer ces produits en concomitance.
Héparines	Augmentation du risque hémorragique en raison des effets anticoagulant et antiplaquettaire combinés. Une étroite surveillance de l'état clinique et des paramètres de laboratoire s'imposent s'il faut administrer ces produits en concomitance.
<b>ASSOCIATIONS NÉCESSITANT DES PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES</b>	
Antipyrine et produits métabolisés par les enzymes microsomiales hépatiques	Augmentation de 30 % de la demi-vie de l'antipyrine. Ajuster la dose des produits métabolisés par les enzymes microsomiales hépatiques au moment de commencer ou d'interrompre un traitement concomitant au chlorhydrate de ticlopidine.
Théophylline	Augmentation de 8,6 à 12,2 heures de la demi-vie de la théophylline et réduction semblable de sa clairance plasmatique totale. L'administration concomitante de chlorhydrate de ticlopidine et de théophylline commande une surveillance obligatoire des taux plasmatiques de théophylline, suivie d'un ajustement posologique de la théophylline.
Digoxine	Réduction d'environ 15 % des taux plasmatiques de digoxine, mais variation probablement mineure ou nulle de l'efficacité de la digoxine.

Cimétidine	L'administration chronique de cimétidine entraîne une réduction de 50 % de la clairance d'une dose unique de chlorhydrate de ticlopidine.
Antiacides	L'administration de chlorhydrate de ticlopidine après la prise d'antiacides se solde par une diminution de 20 % des concentrations plasmatiques de ticlopidine.
Phénytoïne	Les études <i>in vitro</i> montrent que le chlorhydrate de ticlopidine ne modifie pas la liaison de la phénytoïne aux protéines plasmatiques. Toutefois, les interactions entre le chlorhydrate de ticlopidine, ses métabolites et la phénytoïne n'ont pas été étudiées <i>in vivo</i> . Par conséquent, non seulement faut-il être prudent si l'on administre de la phénytoïne en concomitance avec du chlorhydrate de ticlopidine, mais il peut être également utile de mesurer de nouveau les concentrations sanguines de phénytoïne.
Phénobarbital	Aucune interaction n'a été signalée.

### Autres traitements concomitants

Bien qu'aucune étude spécifique n'ait été menée sur les interactions entre le chlorhydrate de ticlopidine et les bêtabloquants, les antagonistes du calcium et les diurétiques, l'administration concomitante de ces médicaments dans les études cliniques n'a entraîné aucune interaction médicamenteuse clinique importante.

Les études *in vitro* montrent que le chlorhydrate de ticlopidine se lie de manière réversible aux protéines plasmatiques (98 %) mais qu'il n'entrave pas la liaison du propranolol, agent qui se lie lui aussi fortement aux protéines dans sa forme basique.

Les concentrations sanguines de cyclosporine doivent être surveillées en cas d'administration concomitante avec le chlorhydrate de ticlopidine. Une diminution des concentrations sanguines de cyclosporine a déjà été signalée, mais dans de très rares cas.

### Emploi durant la grossesse

L'innocuité du chlorhydrate de ticlopidine n'ayant pas été établie durant la grossesse, cet agent ne doit pas être prescrit aux femmes enceintes, sauf en cas d'absolue nécessité (voir MISES EN GARDE ; TOXICOLOGIE – Fertilité et reproduction).

### Allaitement

Des études menées chez le rat ont montré que le chlorhydrate de ticlopidine se retrouve dans le lait maternel, c'est pourquoi cet agent ne doit pas être prescrit aux mères qui allaitent, sauf en cas d'absolue nécessité.

## EFFETS INDÉSIRABLES

Bénins et passagers, la plupart des effets indésirables surviennent au début du traitement. Dans des études cliniques contrôlées d'une durée de 1 à 5 ans, 20,9 % des patients ont dû interrompre le traitement au chlorhydrate de ticlopidine à cause d'un ou de plusieurs effets indésirables. À titre

de comparaison, le taux d'interruption a été, dans ces mêmes études, de 14,5 % chez les patients prenant de l'AAS et de 6,7 % chez ceux qui recevaient le placebo.

L'incidence des effets secondaires présentés ci-dessous provient d'études cliniques contrôlées multicentriques dans lesquelles on a comparé les effets du chlorhydrate de ticlopidine à ceux de l'aspirine et d'un placebo pendant des périodes allant jusqu'à 5 ans. Les taux présentés s'appuient sur les effets indésirables que le chercheur considérait comme probablement dus au médicament. Ainsi, les effets secondaires survenus chez plus de 1 % des patients traités par le chlorhydrate de ticlopidine dans les études cliniques contrôlées se détaillent comme suit.

#### POURCENTAGE DE PATIENTS PRÉSENTANT UN EFFET INDÉSIRABLE DANS LES ÉTUDES CLINIQUES CONTRÔLÉES

EFFET INDÉSIRABLE	Incidence avec le chlorhydrate de ticlopidine (n = 2 048)	Incidence avec l'AAS (n = 1 527)	Incidence avec le placebo (n = 536)
Diarrhées	12,5 (6,3)*	5,2 (1,8)	4,5 (1,7)
Nausées	7,0 (2,6)	6,2 (1,9)	1,7 (0,9)
Dyspepsie	7,0 (1,1)	9,0 (2,0)	0,9 (0,2)
Éruptions cutanées	5,1 (3,4)	1,5 (0,8)	0,6 (0,9)
Douleurs GI	3,7 (1,9)	5,6 (2,7)	1,3 (0,4)
Neutropénie	2,4 <sup>a</sup> (1,3)	0,8 (0,1)	1,4 (0,4)
Purpura	2,2 (0,2)	1,6 (0,1)	0,0 (0,0)
Vomissements	1,9 (1,4)	1,4 (0,9)	0,9 (0,4)
Flatulences	1,5 (0,1)	1,4 (0,3)	0,0 (0,0)
Prurit	1,3 (0,8)	0,3 (0,1)	0,0 (0,0)
Étourdissements	1,1 (0,4)	0,5 (0,4)	0,0 (0,0)
Anorexie	1,0 (0,4)	0,5 (0,4)	0,0 (0,0)

\* Pourcentage de patients (entre parenthèses) ayant quitté l'étude clinique en raison d'effet(s) indésirable(s).

<sup>a</sup> Comprend 0,8 % de cas de neutropénie grave.

L'incidence de thrombocytopénie dans ces études contrôlées était de 0,4 % dans les groupes ayant reçu le chlorhydrate de ticlopidine ou le placebo, et de 0,3 % dans celui ayant reçu l'aspirine.

Bien que rares, les effets suivants ont été signalés :

Pancytopénie, aplasie médullaire, anémie hémolytique avec réticulocytose, purpura thrombocytopénique thrombotique, jaunisse, pneumonie allergique, lupus érythémateux aigu disséminé (test révélant la présence d'anticorps antinucléaires), neuropathie périphérique, vasculite, maladie du sérum, arthropathie, hépatite, syndrome néphrotique, myosite, œdème de Quincke, fièvre, hyponatrémie, saignement accru (spontané, post-traumatique ou postopératoire), ictère cholestatique, colite, érythème polymorphe, nécrose hépatique, ictère hépatocellulaire, ulcère gastro-duodéal, syndrome de Stevens-Johnson, insuffisance rénale, septicémie et néphropathie d'hypersensibilité.

Appareil digestif : Le traitement par le chlorhydrate de ticlopidine a été associé à de nombreux troubles digestifs, diarrhées et nausées comprises. La plupart de ces troubles sont bénins et passagers, mais ils peuvent être signe de colite s'ils sont chroniques ou graves, ou encore s'ils s'accompagnent d'une perte de poids, de fatigue ou d'anorexie. Dans la majorité des cas, ces troubles apparaissent au cours des 3 premiers mois du traitement. S'ils persistent ou sont graves, il faut interrompre le traitement. Règle générale, ces manifestations disparaissent en moins de 1 à 2 semaines.

Troubles hémorragiques : Le chlorhydrate de ticlopidine a été associé à de nombreuses complications hémorragiques telles qu'ecchymoses, épistaxis, hématurie, hémorragie conjonctivale, saignements gastro-intestinaux, hémorragies périopératoires et postopératoires (voir PRÉCAUTIONS – Chirurgie d'urgence). Peu de cas d'hémorragie intracrânienne ont été observés dans les études cliniques ; en outre, les cas causés par le chlorhydrate de ticlopidine n'étaient pas plus fréquents que les cas causés par les agents de comparaison (aspirine, placebo).

Peau : Le chlorhydrate de ticlopidine a été associé à des cas d'exanthème maculo-papuleux ou d'urticaire (souvent accompagnés de prurit). Les éruptions surviennent généralement dans les 3 premiers mois du traitement ; règle générale, elles apparaissent après 11 jours en moyenne et devraient disparaître après quelques jours si le traitement est interrompu. Dans bien des cas, aucune éruption ne survient après la reprise du traitement. De rares comptes rendus font cependant état de cas plus graves.

#### *Anomalies des épreuves de laboratoire*

Hématologiques : L'administration de chlorhydrate de ticlopidine a été associée à des cas d'agranulocytose, d'éosinophilie, de neutropénie, de pancytopénie, de thrombocytopénie isolée (accompagnée parfois d'anémie hémolytique) et d'hyperplaquettose (voir MISES EN GARDE).

Hépatiques : L'administration de chlorhydrate de ticlopidine entraîne une élévation des enzymes hépatiques. Une augmentation (deux fois plus élevée que la limite supérieure normale) de la phosphatase alcaline et des transaminases a été observée dans les études cliniques tant chez ceux

qui recevaient la ticlopidine, que chez ceux qui prenaient le placebo. L'augmentation maximale a été constatée entre 1 et 4 mois après le début du traitement (voir MISES EN GARDE). On n'a pas observé de progression dans les études cliniques où les patients ont été suivis de près, mais il faut dire que la plupart des patients présentant ces anomalies ont interrompu le traitement. Le traitement par le chlorhydrate de ticlopidine a également entraîné une légère élévation de la bilirubine et une perturbation des taux de GGTP. La documentation scientifique fait état d'un cas d'augmentation importante de la  $\gamma$ -GT chez un patient âgé, enzyme dont le taux est retourné à la normale après l'arrêt du traitement.

**Cholestérol :** L'administration chronique de chlorhydrate de ticlopidine a été associée à une hausse du cholestérol et des triglycérides sériques. En effet, on a observé une augmentation de 8 % à 10 % des taux sériques de cholestérol HDL, de cholestérol LDL, de cholestérol VLDL et des triglycérides après 1 à 4 mois de traitement. Toutefois, cette augmentation des taux n'a pas progressé avec la poursuite du traitement. En outre, on n'a pas constaté de variation du rapport entre les diverses sous-classes de lipoprotéines (en particulier en ce qui a trait au rapport HDL/LDL). Il n'existe pas de corrélation entre cet effet et l'âge ou le sexe du patient, la consommation d'alcool ou encore le diabète.

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Un cas de surdosage intentionnel a été signalé dans un programme de pharmacovigilance à l'étranger. Il s'agissait d'un homme de 38 ans qui a pris une dose unique de 6 000 mg de chlorhydrate de ticlopidine (ce qui équivaut à 24 comprimés ordinaires de 250 mg). Or les seules anomalies rapportées ont été une augmentation du temps de saignement et une augmentation de la SGPT. L'homme en question n'a été soumis à nul traitement spécial et il a récupéré sans séquelles. D'après les études menées chez les animaux, le surdosage de chlorhydrate de ticlopidine pourrait entraîner une intolérance gastro-intestinale prononcée.

En cas d'hémorragie excessive à la suite d'une blessure ou d'une opération, recourir aux mesures de soutien standard au besoin, ce qui comprend le lavage gastrique, la transfusion de plaquettes et l'administration de corticostéroïdes.

Pour connaître les mesures à prendre dans le cas d'un surdosage présumé, il faut communiquer immédiatement avec le centre antipoison de sa région.
--

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

La dose recommandée est de 250 mg deux fois par jour avec des aliments.

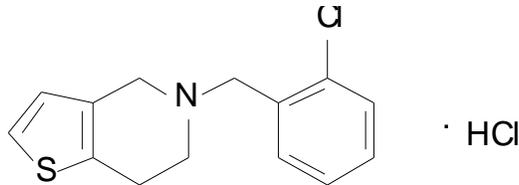
Afin de réduire l'intolérance gastro-intestinale, administrer TEVA-TICLOPIDINE aux repas.

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Nom commun : Chlorhydrate de ticlopidine  
Nom systématique : Chlorhydrate de 5-(2-chlorobenzyl)-4,5,6,7-tétrahydrothiéno-(3,2c)pyridine

Structure :



Formule brute :  $C_{14}H_{14}ClNS \cdot HCl$     Masse moléculaire : 300,25

Description : Solide cristallin blanc légèrement soluble dans l'eau, l'éthanol, le méthanol et le chloroforme. Très légèrement soluble dans l'acétate d'éthyle et à peu près insoluble dans l'éther. Le pKa du chlorhydrate de ticlopidine est de 7,64 et le pH d'une solution aqueuse à 2,5 % se situe entre 3,5 et 4,5 à 25 °C.

### INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX

Les comprimés de chlorhydrate de ticlopidine renferment : acide citrique, acide stéarique en poudre, amidon de maïs, cellulose microcristalline, polyvidone et du stéarate de magnésium. La pellicule d'enrobage renferme les ingrédients suivants : citrate de triéthyle, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol et talc.

### STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS CONCERNANT L'ENTREPOSAGE

Conserver les plaquettes alvéolées entre 15 °C et 25 °C et les flacons entre 15 °C et 30 °C. Remettre le médicament au patient dans un contenant opaque. Ne pas exposer les plaquettes alvéolées à la lumière.

### **PRÉSENTATION**

Les comprimés TEVA-TICLOPIDINE (chlorhydrate de ticlopidine) à 250 mg sont des comprimés blancs ovales pelliculés, gravés « **N** » d'un côté et « **250** » de l'autre. Boîtes de 28 comprimés (2 plaquettes alvéolées de 14 comprimés) et de 56 comprimés (4 plaquettes alvéolées de 14 comprimés). Au cours des trois premiers mois de traitement, ne fournir que la quantité nécessaire à deux semaines de traitement à la fois (voir PRÉCAUTIONS).

**Pr<sup>r</sup>TEVA-TICLOPIDINE**  
**FEUILLET DE RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

**VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT CE QUI SUIT**

*Votre médecin vous a prescrit TEVA-TICLOPIDINE. En lisant cette information, vous apprendrez à mieux connaître TEVA-TICLOPIDINE et à faire en sorte que ce médicament vous apporte tous les bienfaits escomptés. Si vous avez des questions après la lecture de ces renseignements, discutez-en avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**Qu'est ce que TEVA-TICLOPIDINE ?**

TEVA-TICLOPIDINE est le nom de produit d'un médicament d'ordonnance appelé ticlopidine. Chaque comprimé TEVA-TICLOPIDINE est enrobé d'une pellicule et renferme 250 mg de chlorhydrate de ticlopidine, l'ingrédient actif. Il contient aussi les ingrédients (non médicinaux ou inactifs) suivants : acide citrique, acide stéarique, amidon de maïs, cellulose microcristalline, citrate de triéthyle, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, hypromellose, polyéthylèneglycol / macrogol, polyvidone, stéarate de magnésium et talc. La ticlopidine réduit la capacité des plaquettes sanguines d'adhérer les unes aux autres ou aux parois des vaisseaux sanguins. Cette restriction atténue à son tour la tendance du sang à se coaguler dans des endroits non désirés comme des vaisseaux sanguins dont le calibre a diminué.

**Quelles sont les raisons d'utiliser TEVA-TICLOPIDINE ?**

On prescrit habituellement TEVA-TICLOPIDINE aux patients qui ont déjà eu un accident vasculaire cérébral ou qui ont connu des états avant-coureurs indicateurs d'un risque accru d'accident vasculaire cérébral, comme une ischémie cérébrale transitoire, des changements neurologiques secondaires à une ischémie ou des accidents vasculaires cérébraux mineurs. Au cours des essais cliniques, le chlorhydrate de ticlopidine a démontré qu'il pouvait diminuer à la fois le taux de mortalité due à un accident vasculaire cérébral et le risque d'un premier accident ou d'accidents répétés chez de tels patients.

**Quels renseignements devriez-vous donner à votre médecin avant de commencer à prendre TEVA-TICLOPIDINE ?**

Avant de commencer votre traitement par TEVA-TICLOPIDINE, vous devez avertir votre médecin si :

- vous avez déjà eu une réaction indésirable à TEVA-TICLOPIDINE ou à l'un ou l'autre de ses ingrédients inactifs ;
- vous avez des antécédents de troubles hématologiques, comme une faible numération des leucocytes (neutropénie), une faible numération plaquettaire (thrombocytopénie) ou un trop faible taux de leucocytes (agranulocytose) ;
- vous souffrez de troubles de saignement actifs, comme des ulcères duodénaux et intestinaux, hémorragie intracrânienne (dans la tête) ;
- vous êtes atteint d'une grave maladie hépatique ;
- vous êtes enceinte, vous planifiez une grossesse ou vous allaitez ;

- vous prenez d'autres médicaments (y compris ceux qui n'ont pas été prescrits par votre médecin). TEVA-TICLOPIDINE peut interagir avec certains médicaments.

Cette information vous sera utile, à vous et à votre médecin, pour déterminer si TEVA-TICLOPIDINE vous convient et si des soins particuliers pourraient s'avérer nécessaires pendant le traitement.

### **De quelle façon doit-on prendre TEVA-TICLOPIDINE ?**

*Votre médecin vous a prescrit TEVA-TICLOPIDINE après un examen minutieux de votre cas. D'autres ne retireraient aucun bienfait à prendre ce médicament, même si leurs troubles sont semblables aux vôtres. Ne donnez jamais TEVA-TICLOPIDINE à une autre personne.*

TEVA-TICLOPIDINE doit être administré par voie orale seulement. La posologie habituelle pour toute la durée du traitement est de deux comprimés par jour, au repas.

**Le médecin** vous a prescrit TEVA-TICLOPIDINE et vous devez vous conformer rigoureusement à ses directives. Certains effets indésirables pouvant survenir chez certains patients (voir ci-après), votre médecin vous soumettra à une surveillance étroite, surtout pendant les trois premiers mois de traitement par TEVA-TICLOPIDINE pour déceler tout signe ou symptôme de telles réactions. Si vous cessez l'emploi de TEVA-TICLOPIDINE pour une raison ou une autre au cours des 3 premiers mois, vous devrez quand même subir un test sanguin additionnel 2 semaines après l'arrêt du traitement par TEVA-TICLOPIDINE.

*Vous devrez aussi subir un test sanguin (afin de mesurer votre taux de globules sanguins et de certains indicateurs biochimiques) avant le début du traitement et, par la suite, toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois du traitement par la ticlopidine.*

Il est également très important que vous signaliez immédiatement à votre médecin l'apparition :

- **de tout signe d'infection** tel que fièvre, frissons, maux de gorge, ulcérations de la bouche, etc. ;
- **de saignements anormaux et d'ecchymoses (bleus) ou selles foncées ;**
- **de signes de jaunisse** (coloration jaunâtre de la peau ou des yeux, urine foncée ou selles de couleur claire) ;
- de tout signe de fièvre, de faiblesse, de difficulté d'élocution ou de crises convulsives ;
- **d'une éruption cutanée ;**
- **d'une diarrhée persistante,**

car il pourrait s'agir de signes d'effets secondaires.

Si vous ne pouvez voir votre médecin immédiatement, cessez de prendre le médicament jusqu'à ce que vous puissiez le consulter.

Si vous devez subir une intervention chirurgicale ou une extraction dentaire, **avisez le chirurgien ou le dentiste que vous prenez TEVA-TICLOPIDINE**, ce médicament pouvant prolonger le temps de saignement.

*Prise d'autres médicaments :*

TEVA-TICLOPIDINE pouvant modifier votre réponse à certains médicaments, vous devriez aviser votre médecin si vous prenez actuellement d'autres médicaments. Votre médecin déterminera si vous devriez cesser de prendre certains de ces médicaments ou si une surveillance plus étroite et/ou des ajustements de votre dose ou de votre schéma posologique pourraient s'avérer nécessaires. Tout particulièrement, informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants : héparines, anticoagulants oraux, médicaments antiplaquettaires, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou acide acétylsalicylique (AAS) et leurs dérivés, théophylline, digoxine, phénobarbitals, phénytoïne ou cyclosporine.

**Quels effets indésirables peuvent survenir avec l'emploi de TEVA-TICLOPIDINE ?**

L'emploi de TEVA-TICLOPIDINE entraîne des effets secondaires chez environ 20 % des patients. La plupart de ces effets secondaires se manifestent au cours des 3 premiers mois du traitement et disparaissent habituellement 1 à 2 semaines après que le patient ait cessé l'emploi de TEVA-TICLOPIDINE. Parmi les effets secondaires les plus graves qui se sont manifestés, mentionnons :

- Une baisse du nombre de globules blancs chez environ 2 % des patients traités par le chlorhydrate de ticlopidine. Cet état entraîne une moins grande résistance à l'infection. Grâce à des tests sanguins réguliers, on peut déceler cet effet secondaire tôt et cesser la médication. Chez moins de 1 % des patients, le nombre de globules blancs peut chuter à des concentrations très faibles, mais l'arrêt du traitement par TEVA-TICLOPIDINE aboutit presque toujours à un rétablissement complet.
- Le purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) est un trouble sanguin grave qui peut survenir chez les patients qui prennent de la ticlopidine. Le PPT peut avoir des conséquences graves comme une chute importante des taux de plaquettes ou de globules rouges (mesurés dans les analyses sanguines), des problèmes rénaux, de la fièvre, des hallucinations, des maux de tête et de la confusion, ou des changements à la conscience.
- Une tendance accrue au saignement qui se manifeste par un temps de saignement prolongé à la suite d'un traumatisme ou d'une plaie chirurgicale, de contusions, de saignement au niveau du tube digestif (présence de selles noires), etc. ne se produit que rarement, soit chez moins de 1 % des patients. On doit toutefois surveiller l'apparition de ces symptômes surtout si vous avez des antécédents de troubles hémorragiques, d'ulcères gastroduodénaux, etc. (informez votre médecin de vos antécédents médicaux), ou si vous êtes sur le point de subir une intervention chirurgicale (n'oubliez pas de mentionner au chirurgien ou au dentiste que vous suivez un traitement par ce médicament).
- De très rares cas de jaunisse et/ou d'insuffisance hépatique, habituellement réversible dès l'abandon du traitement par le chlorhydrate de ticlopidine.

Les effets secondaires les plus fréquents sont les dérangements d'estomac (**pour minimiser cette éventualité, prenez toujours TEVA-TICLOPIDINE aux repas**), diarrhée et éruptions cutanées.

Votre médecin pourrait choisir de vous soumettre à des analyses de sang de temps à autres, puisque TEVA-TICLOPIDINE peut altérer les numérations sanguines, le débit sanguin (hémostase) ou les épreuves de la fonction hépatique.

Comme pour tout médicament, on ne peut écarter la possibilité qu'une autre réaction indésirable inattendue, auparavant inconnue mais potentiellement grave, se manifeste. Si certains des renseignements contenus dans ce feuillet ne sont pas clairs, adressez-vous à votre médecin.

### **Que devriez-vous faire en cas d'un surdosage ou si vous avez accidentellement pris trop de TEVA-TICLOPIDINE?**

Communiquez immédiatement avec votre médecin ou un centre antipoison si vous croyez avoir pris trop de comprimés TEVA-TICLOPIDINE ou que, par mégarde, une autre personne en a pris. Si vous ne pouvez pas les rejoindre, rendez-vous au service des urgences d'un hôpital pour obtenir une assistance médicale immédiate.

En cas d'un surdosage, communiquez avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, ou le Centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### **Comment doit-on conserver le médicament ?**

- \$ Rangez-le hors de la portée des enfants.
- \$ Conservez les plaquettes alvéolées à 15° - 25 °C et les flacons à 15°- 30 °C. Gardez à l'abri de la lumière.
- \$ Ne prenez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

### **MISE EN GARDE**

Utiliser le médicament comme prescrit.

*Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVA-TICLOPIDINE. Si vous ne comprenez pas cette information ou si vous avez des questions ou des inquiétudes au sujet de ce traitement, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.*

## **DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

-----  
-

- En ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - par la poste au : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701E  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

***REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.***

## **POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut se procurer ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée au :

1 (800) 268-4127, poste 5005 (anglais) ;

1 (877) 777-9117 (français)

ou en écrivant à : [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com)

Ce dépliant a été rédigé par :

Teva Canada Limitée  
30, Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada M1B 2K9

Dernière révision : Le 17 novembre 2011

## PHARMACOLOGIE

Nouvelle entité chimique, le chlorhydrate de ticlopidine est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire dont le mécanisme d'action est différent de celui des autres agents antithrombotiques.

### Pharmacologie de base

#### 1. Études *ex vivo/in vivo*

L'administration de chlorhydrate de ticlopidine à des animaux intacts entraîne une inhibition de l'agrégation plaquettaire dont le degré dépend de la dose et du temps. En ce qui a trait à l'inhibition de l'agrégation *ex vivo* induite par l'ADP, la  $DI_{50}$  (dose nécessaire pour produire une inhibition de 50 % de l'agrégation plaquettaire *ex vivo* induite par l'ADP) du chlorhydrate de ticlopidine chez la souris, le rat, le singe, le babouin et l'homme est inférieure à 50 mg/kg. Le tableau ci-après présente les valeurs obtenues chez différentes espèces.

Espèce	$DI_{50}$ (mg/kg)	Voie d'administration	Durée du traitement	Inducteur
Rat	31	p.o.	1 dose	ADP
	44	p.o.	1 dose	ADP
	22	p.o.	1 dose	Collagène
Souris	~ 10	p.o.	3 jours	ADP
Cochon d'Inde	~ 300	p.o.	1 dose	ADP
	~ 300	p.o.	1 dose	Collagène
	> 100	p.o.	3 jours	ADP
Lapin	~ 50	p.o.	7 jours	ADP
Chien	< 50	p.o.	3 jours	ADP
Cochon	100	p.o.	3 jours	ADP
Singe Rhésus	> 10	p.o.	5 jours	ADP
Babouin	< 100	p.o.	1 dose	ADP
	< 100	p.o.	3 jours	ADP
	< 25	p.o.	2 à 3 jours	ADP

Homme	< 10	p.o.	5 à 8 jours	ADP
-------	------	------	-------------	-----

Le chlorhydrate de ticlopidine est efficace quelle que soit la voie d'administration : orale, intraveineuse ou sous-cutanée. Il inhibe l'agrégation plaquettaire stimulée par divers inducteurs. L'inhibition de l'agrégation *ex vivo* a lieu à des concentrations plasmatiques de loin inférieures aux concentrations requises pour produire une inhibition *in vitro*. Les effets inhibiteurs du chlorhydrate de ticlopidine durent longtemps (> 24 h), aussi faut-il administrer des plaquettes normales si l'on veut restaurer l'agrégation rapidement.

L'administration d'inducteurs de l'agrégation plaquettaire à des animaux intacts entraîne une thrombocytémie transitoire, voire parfois le décès. L'administration de chlorhydrate de ticlopidine avant celle d'inducteurs a protégé la souris, le rat et le lapin contre la thrombocytémie ou la mort induites par l'ADP, le collagène, le liquoid (sulfonate sodique de polyanéthol) ou d'autres agents.

## 2. Études *in vitro*

Les études *in vitro* ont montré que le chlorhydrate de ticlopidine est un inhibiteur relativement faible de l'agrégation plaquettaire, peu importe l'espèce dont provient le plasma riche en plaquettes. En effet, la concentration nécessaire pour inhiber l'agrégation *in vitro* est plusieurs centaines de fois supérieure aux concentrations plasmatiques de pointe observées *in vivo*. Ainsi, la  $CI_{50}$  mesurée d'après des essais d'inhibition de l'agrégation induite par l'ADP sur du plasma riche en plaquettes avoisine 1 mM chez le rat, le lapin et l'homme, tandis qu'après administration d'une dose thérapeutique (250 mg *bid*), la concentration plasmatique de chlorhydrate de ticlopidine est d'environ 1 à 5  $\mu$ M.

## 3. Modèles de thrombose

Le chlorhydrate de ticlopidine inhibe la formation de thrombus dans plusieurs modèles *in vivo* considérés comme dépendants des plaquettes (voir p. XX). Ainsi, chez le rat, une dose orale de chlorhydrate de ticlopidine de seulement 5 mg/kg a suffi à inhiber la formation de thrombus dans le pontage artérioveineux des animaux, ce que n'a pas réussi à faire l'aspirine, même à la dose de 300 mg/kg.

L'administration de chlorhydrate de ticlopidine pendant trois jours a inhibé la formation de thrombus induite par l'insertion de clips dentaires dans la veine cave inférieure, par la ligature de la veine cave ou par l'insertion d'un fil de soie dans un pontage entre l'artère carotide et la veine jugulaire. L'administration de chlorhydrate de ticlopidine à des lapins a inhibé la formation de thrombus dans un pontage extracorporel en verre entre l'aorte dorsale et la veine cave inférieure. Administré à des chiens, le chlorhydrate de ticlopidine a prévenu la formation de thrombus durant la dialyse et a réduit la formation de thrombus après stimulation électrique de la veine fémorale. L'administration de chlorhydrate de ticlopidine avant l'implantation d'un greffon de type Gore-Tex a réduit la formation de thrombus chez le chien.

Ainsi, le chlorhydrate de ticlopidine réduit ou prévient de manière efficace la formation de thrombus dans divers modèles de thrombose chez le rat, le lapin, le chien et le babouin. L'efficacité du chlorhydrate de ticlopidine dans ces divers modèles laisse croire que ce composé peut être utile chez l'homme pour le traitement des maladies thrombotiques.

#### 4. Survie des plaquettes

L'administration de bêta-aminopropionitrile à des rats diminue la demi-vie des plaquettes, mais le traitement de ces animaux par 10 mg/kg/j de chlorhydrate de ticlopidine p.o. pendant 7 jours la ramène à la normale. De même, l'administration p.o. de 25 mg/kg de ticlopidine à des babouins pourvus d'une canule AV a complètement normalisé la demi-vie des plaquettes après trois jours de traitement. Ainsi, le chlorhydrate de ticlopidine diminue la mobilisation accrue des plaquettes dans ces divers modèles.

#### 5. Adhésion plaquettaire

L'adhésion plaquettaire joue un rôle important dans le mécanisme de la thrombose et de l'athérosclérose. L'administration de chlorhydrate de ticlopidine chez l'animal et chez l'homme entraîne une inhibition de la rétention des plaquettes par des billes de verre. En outre, après avoir traité des lapins par le chlorhydrate de ticlopidine, on a observé une diminution de l'adhésion des plaquettes à une matrice subcellulaire provenant de cellules endothéliales en culture. L'adhésion des plaquettes à la paroi vasculaire de vaisseaux ayant été privés d'endothélium est environ 50 % moins grande dans le cas d'artères carotides de rats traités par du chlorhydrate de ticlopidine que dans celui de rats témoins. Cet effet a été associé à une réduction de 50 % de la prolifération de cellules endothéliales et de cellules musculaires lisses.

#### 6. Modèles d'athérosclérose

Le chlorhydrate de ticlopidine a été étudié dans deux modèles d'angioplastie chez le lapin et a donné des résultats variables. Ainsi, après lésion de l'intima d'artères iliaques par un ballonnet chez le lapin (souche Dutch belted), aucune différence n'a été notée pendant 14 jours entre l'hyperplasie intimale observée chez les animaux témoins et celle observée chez les animaux ayant reçu 50 mg/kg/j de ticlopidine par voie orale. Toutefois, 30 et 60 jours après retrait des cellules endothéliales du lapin de Nouvelle-Zélande par cathétérisme de l'aorte (sonde à ballonnet), les animaux traités (à raison de 50 mg/kg/j de chlorhydrate de ticlopidine par voie orale) ont présenté une réduction de 46 % et de 32 % respectivement de la prolifération intimale par rapport aux témoins.

#### 7. Coagulation, fibrinolyse et temps de saignement

Le chlorhydrate de ticlopidine n'a pas d'effet sur la voie classique de la coagulation et le système fibrinolytique. L'analyse de plusieurs expériences au cours desquelles des parties d'aorte provenant de rats ayant reçu du chlorhydrate de ticlopidine ont été utilisées pour produire une coagulation indiquent une prolongation du temps de coagulation, phénomène observé uniquement en présence

de plaquettes. Résultat prévisible d'un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, l'administration de chlorhydrate de ticlopidine entraîne une augmentation du temps de saignement non seulement chez divers modèles animaux, mais également chez l'homme.

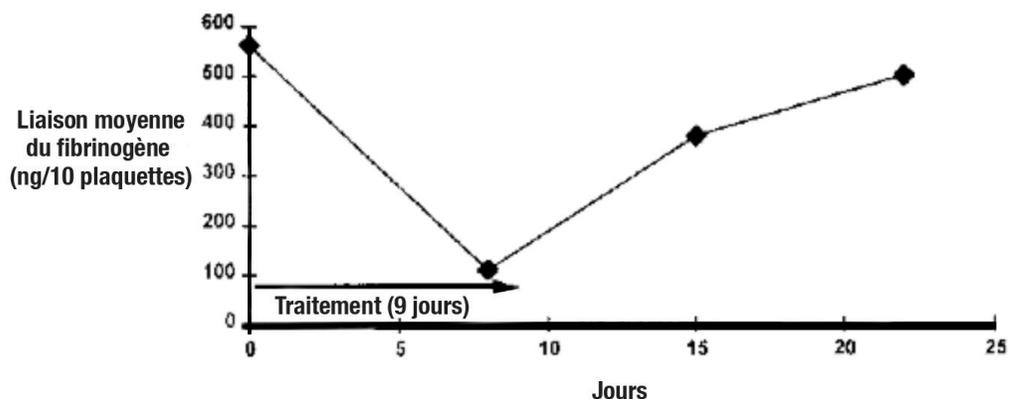
## 8. Propriétés physiques du sang

Le chlorhydrate de ticlopidine, à la dose de 200 mg/kg, diminue la viscosité du sang sous diverses contraintes de cisaillement chez le rat. Aux doses de 30 ou 300 mg/kg, il augmente la plasticité des érythrocytes.

## 9. Liaison du fibrinogène

Le fibrinogène est nécessaire à la fonction normale des plaquettes humaines tant *in vivo* qu'*in vitro*. En effet, en réponse à une stimulation des plaquettes, le fibrinogène se lie à ces dernières et participerait ainsi directement à l'agrégation plaquettaire. Le médiateur primaire de cette liaison est l'ADP. Des études sur les effets que produisent le chlorhydrate de ticlopidine et plusieurs autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire sur la liaison du fibrinogène révèlent que le mode d'action de la ticlopidine est unique. En effet, si, comme l'aspirine et les prostaglandines  $PG_{12}$  et  $PGE_1$ , le chlorhydrate de ticlopidine n'inhibe pas la liaison du fibrinogène *in vitro* une fois ajouté à du plasma riche en plaquettes, en revanche, après administration chez l'homme et chez l'animal (fig. 1), il entrave bel et bien cette liaison, produisant une inhibition irréversible pendant toute la durée de vie des plaquettes.

**Figure 1. Inhibition de la liaison du fibrinogène à des plaquettes humaines stimulées par l'ADP chez des volontaires sains.**



## 10. Mécanisme d'action

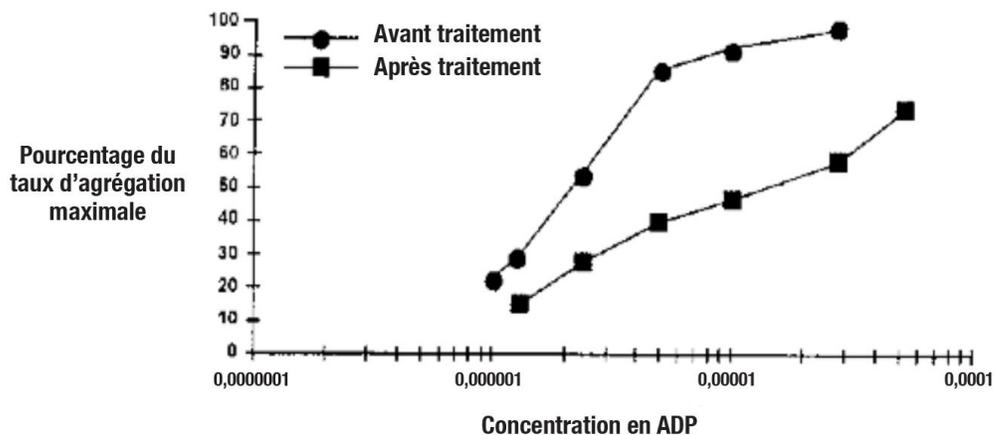
Le mécanisme d'action de la ticlopidine demeure inconnu, mais on sait que cet agent n'inhibe pas la cyclooxygénase.

On a observé une élévation modeste mais significative de l'AMPc dans les plaquettes provenant

d'animaux et d'humains ayant reçu du chlorhydrate de ticlopidine. Toutefois, comme les inhibiteurs de l'adénylate-cyclase n'ont pas d'effet sur l'inhibition produite par le chlorhydrate de ticlopidine, l'élévation de l'AMPc n'a peut-être rien à voir avec le mode d'action du chlorhydrate de ticlopidine.

Les données ci-dessus indiquent que l'action du chlorhydrate de ticlopidine ne procède pas des prostaglandines ou de l'AMPc mais plutôt, selon certaines observations, de l'ADP, dont la médiation dans l'agrégation plaquettaire serait inhibée. Le taux d'agrégation initiale induite par l'ADP est indépendant des produits de dégranulation des plaquettes ou de la cyclooxygénase plaquettaire. L'administration de chlorhydrate de ticlopidine à des volontaires sains inhibe l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP (fig. 2). L'ADP possède aussi d'autres actions, par exemple elle favorise la liaison du fibrinogène à des récepteurs spécifiques situés sur la membrane des plaquettes, processus nécessaire à l'adhésion interplaquettaire au cours de l'agrégation. Comme le montre la figure 1, le chlorhydrate de ticlopidine inhibe la liaison du fibrinogène aux plaquettes humaines (phénomène stimulé par l'ADP), ce qui tend à prouver que cet agent agit par inhibition des mécanismes dépendants de l'ADP.

**Figure 2. Inhibition de l'agrégation initiale de plaquettes humaines — Taux d'agrégation en fonction de la concentration d'ADP.**



Étant donné que l'ajout de chlorhydrate de ticlopidine à une suspension de plaquettes ne produit à peu près aucun effet, certains se sont demandé si l'activité inhibitrice de cet agent serait due à un ou plusieurs métabolites circulants. Or il ne semble pas que ce soit le cas, car l'ajout de plasma provenant de sujets ou d'animaux traités à des plaquettes provenant de personnes non traitées — par le chlorhydrate de ticlopidine s'entend — n'inhibe pas l'agrégation plaquettaire, ce que indique que ni le chlorhydrate de ticlopidine, ni ses métabolites circulants n'entraînent d'inhibition directe de l'agrégation plaquettaire. En fait, le seul métabolite identifié qui inhibe de manière significative l'agrégation plaquettaire après l'administration orale de chlorhydrate de ticlopidine est la 2-hydroxyticlopidine (2-HT). Toutefois, la 2-HT est elle aussi relativement inactive *in vitro* et, en

outre, elle n'a pas été détectée (< 0,05 mg/mL) dans le plasma d'organismes vivants — rats, souris, singes rhésus, babouins ou hommes — ayant reçu des doses orales de ticlopidine. La voie métabolique qui mène à la formation de la 2-HT au départ du chlorhydrate de ticlopidine pourrait donc être une étape initiale préluant à la formation d'un métabolite actif.

L'interaction entre l'activité inhibitrice du chlorhydrate de ticlopidine et les effets de certains agents qui modifient le métabolisme des médicaments a été examinée dans plusieurs études, mais les résultats obtenus sont équivoques. Le rôle que joue le métabolisme du chlorhydrate de ticlopidine dans l'inhibition de l'agrégation plaquettaire demeure obscur, mais il est peu probable qu'un métabolite circulant soit en cause.

D'après ce qui précède, certaines caractéristiques du mécanisme d'action de la ticlopidine peuvent être dégagées.

Caractéristiques du mécanisme d'action du chlorhydrate de ticlopidine
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il ne s'agit pas d'un inhibiteur de la cyclooxygénase (absence d'inhibition de la formation de PGI<sub>2</sub>)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il ne s'agit pas d'un inhibiteur de la phosphodiesterase.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Son action ne dépend pas de l'élévation de l'AMPc.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Son action ne dépend pas de la synthèse des prostaglandines.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Son action sur les plaquettes est irréversible, pendant toute la durée de vie de celles-ci.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aucun métabolite n'a été identifié qui serait directement responsable de l'activité du chlorhydrate de ticlopidine.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le chlorhydrate de ticlopidine inhibe la liaison du fibrinogène aux plaquettes.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Certains résultats laissent croire que le chlorhydrate de ticlopidine agit principalement par inhibition de phénomènes dépendants de l'ADP.</li> </ul>

Bien qu'on en ignore encore le mécanisme exact, il est clair, d'après les données, que le chlorhydrate de ticlopidine inhibe l'agrégation plaquettaire induite par divers stimulants en interrompant un ou plusieurs phénomènes qui dépendent de l'ADP. À ce titre, le chlorhydrate de ticlopidine constitue un agent antiplaquettaire au mode d'action différent de celui des autres agents antithrombotiques.

#### Pharmacologie clinique

L'effet du chlorhydrate de ticlopidine sur la fonction plaquettaire est irréversible, comme en témoignent l'inhibition de la liaison du fibrinogène après lavage des plaquettes et l'inhibition de

l'agrégation après resuspension dans un milieu tamponné.

L'administration d'une dose thérapeutique de chlorhydrate de ticlopidine entraîne une inhibition de 50 % à 70 % de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP. L'administration de quantités plus faibles entraîne une inhibition moins marquée : 30 % à 60 % avec une dose quotidienne totale de 375 mg et 25 % à 50 % avec 250 mg.

La quantité de radioactivité récupérée dans l'urine et les fèces après administration d'une dose orale aqueuse de produit marqué était de 60 % et de 23 % respectivement. Le chlorhydrate de ticlopidine subit un métabolisme hépatique important. Le chlorhydrate de ticlopidine non métabolisé constitue une fraction mineure après administration d'une dose unique, mais une fois l'état d'équilibre atteint, il en devient le composant principal.

La pharmacocinétique et la pharmacodynamie du chlorhydrate de ticlopidine ont été étudiées chez des sujets normaux (ClCr de 80 à 150 mL/min) ayant reçu 250 mg *bid* de ticlopidine pendant 11 jours, ainsi que sur des sujets souffrant d'insuffisance rénale légère (ClCr de 50 à 80 mL/min) ou modérée (ClCr de 20 à 50 mL/min). Les concentrations de ticlopidine intacte ont été mesurées après l'administration de la première dose de 250 mg, ainsi qu'après l'administration de la dernière dose le 11<sup>e</sup> jour. L'observation qui s'est dégagée est que l'ASC a tendance à croître avec l'augmentation du degré d'insuffisance rénale, et la clairance plasmatique, à diminuer. Aucune différence statistique n'a toutefois été observée quant à l'agrégation induite par l'ADP. Le temps de saignement ne s'est allongé de manière significative que chez les sujets légèrement insuffisants.

On a étudié les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du chlorhydrate de ticlopidine chez 17 patients atteints de cirrhose avancée. La concentration plasmatique moyenne de chlorhydrate de ticlopidine était légèrement plus élevée chez ces sujets que chez des sujets normaux d'âge semblable.

#### Pharmacologie générale

Le chlorhydrate de ticlopidine ne possède pas d'autre action pharmacologique importante chez l'homme que l'inhibition de la fonction plaquettaire aux doses thérapeutiques habituelles.

Le chlorhydrate de ticlopidine n'a pas d'activité notable sur le SNC chez la souris ou le rat. En effet, il ne perturbe pas le comportement de la souris et ne modifie ni la stéréotypie, ni la consommation de nourriture chez le rat. Le chlorhydrate de ticlopidine est inactif contre l'inflammation dans des modèles animaux où s'observe une activité de la cyclooxygénase, ce qui cadre avec son absence d'activité sur la cyclooxygénase plaquettaire. Le chlorhydrate de ticlopidine n'a pas d'effet connu sur le système immunitaire des animaux modèles et ne présente pas d'activité antivirale. S'il n'inhibe pas les cellules tumorales en culture, le chlorhydrate de ticlopidine a par contre réduit quelquefois les métastases induites par l'injection de cellules tumorales à des souris ou des rats faisant office de modèles. Le chlorhydrate de ticlopidine retarde le rejet hyperaigu de la xéno greffe rénale chez le lapin et le chat.

Après administration intraveineuse à des rats sous anesthésie, le chlorhydrate de ticlopidine a produit une chute rapide mais transitoire de la pression sanguine moyenne, diminution de moins de 5 minutes dont l'ampleur dépend de la dose. Chez les rats présentant une hypertension essentielle, l'administration de chlorhydrate de ticlopidine par voie orale a entraîné une diminution de la pression systolique de plus de 24 heures dont l'ampleur ne dépend pas de la dose. L'administration intracoronarienne de chlorhydrate de ticlopidine dans un cœur isolé de chien (système Langendorff) a produit une augmentation du débit sanguin reliée à la dose, mais elle n'a pas entraîné d'accélération de la fréquence cardiaque ou de la consommation d'oxygène par le myocarde. Chez le chien anesthésié à thorax ouvert, l'administration intraveineuse de chlorhydrate de ticlopidine a produit une diminution rapide non reliée à la dose de la pression sanguine moyenne ainsi qu'une augmentation du débit aortique d'une durée de 0,5 à 1,0 minute. À la dose la plus élevée, cette augmentation a duré plus de 15 minutes. L'administration intraveineuse de chlorhydrate de ticlopidine a produit une augmentation rapide (et reliée à la dose) de la fréquence respiratoire chez des chiens munis d'une sonde intratrachéale mais respirant spontanément. Elle n'a toutefois pas eu d'influence sur la profondeur de la respiration. Les diminutions moyennes de la pression sanguine qui ne sont pas associées à la dose sont accompagnées d'augmentations modestes mais significatives de la fréquence cardiaque. On a observé des cas d'augmentation de courte durée du débit artériel rénal et fémoral. Aucun cas de dépression cardiaque ou de modification de l'ÉCG n'a été signalé.

Chez le rat, des diarrhées sont observées aux doses produisant une inhibition de la fonction plaquettaire. Le chlorhydrate de ticlopidine réduit l'ulcération et les saignements gastriques consécutifs au stress causé par la contention et le froid chez le rat.

L'administration de fortes doses (500 mg/kg) de chlorhydrate de ticlopidine à des rats a produit une augmentation importante de la glycémie, ce qui n'a pas été le cas après l'administration prolongée de doses plus faibles (200 mg/kg/j pendant 6 semaines). Après l'administration de doses uniques chez le rat et la souris, le chlorhydrate de ticlopidine inhibe de manière compétitive les enzymes métaboliques hépatiques, mais dans le cas de doses prolongées, il induit le cytochrome P450 et le cytochrome b5. Les effets du chlorhydrate de ticlopidine sur l'abolition du réflexe de redressement et la prolongation du sommeil induites par les barbituriques cadraient avec les effets observés sur les enzymes métaboliques. Le rôle possible du chlorhydrate de ticlopidine dans l'induction d'enzymes métaboliques chez l'homme fait toujours l'objet de recherches.

## **TOXICOLOGIE**

Des études précliniques sur le chlorhydrate de ticlopidine ont été menées à dessein d'en évaluer les effets généraux, les effets sur la reproduction ainsi que le potentiel carcinogène, immunogène et génotoxique.

### *Toxicité aiguë*

Les manifestations cliniques observées chez le rat et la souris comprennent l'horripilation, l'hypothermie, l'hypopnée et le ptosis. Chez le babouin, on a observé des cas de vomissements, de

diarrhée et de coloration (en jaune) de l'urine. La biopsie a révélé la présence de congestion pulmonaire chez le rat et la souris.

ANIMAUX	VOIE	DURÉE	DOSES (mg)	CONCLUSIONS
Souris (ddY)	Orale (gavage)	Dose unique (7 jours)	500, 600, 750, 825, 900, 1000, 1500	Mort de la plupart des animaux en moins de 48 h. DL <sub>50</sub> = 850 mg/kg (mâles) DL <sub>50</sub> = 600 mg/kg (femelles) Dose non létale > 750 mg/kg (mâles) et 500 mg/kg (femelles)
Souris	Orale (gavage)	Dose unique (12 jours)	500, 1000, 1500	Mort de la plupart des animaux en moins de 24 h. DL <sub>50</sub> = 825 mg/kg Dose non létale = 500 mg/kg
Souris (Suisse)	Orale (gavage)	Dose unique (8 jours)	250, 500, 750, 1000, 1500	Mort de la plupart des animaux en moins de 48 h. DL <sub>50</sub> = 777 mg/kg Dose non létale = 250 mg/kg
Souris (ddY)	IV	Dose unique (7 jours)	70, 80, 90, 100	Mort de certains animaux en moins de 30 min. DL <sub>50</sub> = 88 mg/kg (mâles) DL <sub>50</sub> = 91 mg/kg (femelles) Dose non létale = 70 mg/kg
Souris (Suisse)	IV	Dose unique (8 jours)	25, 50, 75, 100	DL <sub>50</sub> = 51 mg/kg (femelles) Dose non létale = 25 mg/kg
Souris	IP	Dose unique (12 jours)	100, 200, 300, 400, 800	Mort de la plupart des animaux en moins de 72 h. DL <sub>50</sub> = 225 mg/kg Dose non létale = 100 mg/kg
Souris	SC	Dose unique (7 jours)	800, 1000, 1200, 1500, 1700, 2000, 3000, 3200, 3500, 4000	Mort de la plupart des animaux en moins de 72 h. DL <sub>50</sub> = 3270 (mâles) mg/kg DL <sub>50</sub> = 1250 (femelles) mg/kg Dose non létale : Mâles = 2000 mg/kg Femelles = 800 mg/kg
Rat	Orale (gavage)	Dose unique (12 jours)	1000, 1500, 2000, 3000	Mort de la plupart des animaux en moins de 48 h. DL <sub>50</sub> = 1500 mg/kg Dose non létale = 1000 mg/kg
Rat (Sprague-Dawley)	Orale (gavage)	Dose unique (8 jours)	1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 5000	DL <sub>50</sub> = 1938 mg/kg Dose non létale = 1500 mg/kg
Rat (Wistar)	IV	Dose unique (7 jours)	60, 65, 70, 75, 80, 100	Mort de la plupart des animaux en moins de 30 min. DL <sub>50</sub> = 70 mg/kg (mâles) DL <sub>50</sub> = 79 mg/kg (femelles) Dose non létale = 60 mg/kg

Rat (Wistar) Mâles seulement	IV	Dose unique (3 jours)	40, 50, 55 60, 75	DL <sub>50</sub> = 55 mg/kg (mâles) Dose non létale = 40 mg/kg
Rat	IP	Dose unique (12 jours)	100, 200, 400, 800	Mort de la plupart des animaux en moins de 24 h. DL <sub>50</sub> = 500 mg/kg Dose non létale = 200 mg/kg
Rat	SC	Dose unique (7 jours)	5000	Dose non létale > 5000 mg/kg
Babouin ( <i>Papio cynocephalus</i> )	Orale (gavage)	Dose unique (14 jours)	1500, 3000, 6000	Vomissements en moins de 30 min. Dose non létale > 6000 mg/kg
Babouin ( <i>Papio cynocephalus</i> )	IP	Dose unique (14 jours)	500, 1000	Mort de la plupart des animaux en moins de 24 h. DL <sub>50</sub> = 500 - 1000 mg/kg Dose non létale < 500 mg/kg

### Toxicité sous-chronique

ANIMAUX	VOIE	DURÉE	DOSES (mg)	CONCLUSIONS
Rat (Sprague-Dawley)	Orale (gavage)	4 semaines (6 jours/semaine)	0, 40, 150, 600	L'administration orale de doses quotidiennes de 600 mg/kg pendant 1 mois s'est révélée toxique, mais non celle de 150 mg/kg.
Rat (Sprague-Dawley)	Orale (gavage)	4 semaines et périodes de récupération de 2 et 4 semaines	0, 600	Les modifications observées à la suite de l'administration orale de doses de 600 mg/kg étaient à toutes fins utiles réversibles.
Rat (Sprague-Dawley)	Orale (gavage)	4 semaines	0, 1000	Décès en moins de 1 semaine à la dose quotidienne de 100 mg/kg.
Rat (Sprague-Dawley)	Orale (gavage)	2 semaines	0, 600	Matériel éosinophile homogène des hépatocytes caractéristique du réticulum endoplasmique lisse.
Chien	Orale (capsules de gélatine dure)	Augmentation graduelle de la dose (3 semaines)	0, 25, 50, 100 (pendant 5 jours chacune)	Dose non toxique. 100 mg/kg pendant 5 jours.

Les manifestations cliniques observées chez le rat comprenaient la salivation, la sédation, l'incontinence urinaire, une diminution pondérale, une diminution de la numération globulaire et une augmentation du cholestérol sérique.

### Toxicité chronique

ANIMAUX	VOIE	DURÉE	DOSES (mg)	CONCLUSIONS
---------	------	-------	------------	-------------

Rat (Sprague-Dawley)	Orale (gavage)	6 mois 6 jours/sem., avec sacrifice intérimaire après 3 mois	0, 10, 30, 100, 300	Ticlopidine orale o.d. pendant 6 mois : Dose non toxique : 30 mg/kg/j Dose toxique : 100 mg/kg/j
Rat (Sprague-Dawley)	Orale (gavage)	18 mois, avec sacrifice intérimaire après 6 mois	0, 30, 100, 300	Ticlopidine orale pendant 18 mois : Dose non toxique : 30 mg/kg/j Dose toxique : 100 mg/kg/j
Babouin (Papio cynocephalus)	Orale (gavage)	12 mois, avec sacrifice intérimaire après 6 mois	0, 30, 75, 125 (187,5 jusqu'à la 4 <sup>e</sup> sem., puis 125 par la suite)	Ticlopidine orale pendant au moins 12 mois : Dose non toxique : 30 mg/kg/j Dose toxique : 75 mg/kg/j

Des études sur la toxicité orale chronique ont été menées chez le rat pendant 6 et 18 mois. Salivation légère et urine foncée (jaune) ont été observées à la dose de 30 mg/kg/j. Salivation, incontinence urinaire, diminution pondérale, anémie bénigne, augmentation du cholestérol sanguin, augmentation de la masse du foie, inhibition de l'agrégation plaquettaire et augmentation du taux de morbidité ont été observées aux doses plus élevées. La dose non toxique était de 30 mg/kg/j et la dose toxique, de 100 mg/kg/j.

Salivation, vomissements, urine jaune-verdâtre, diminution pondérale et inhibition de l'agrégation plaquettaire ont été observés aux doses de 75 mg/kg/j ou plus chez des babouins ayant reçu le traitement pendant 12 mois.

#### Pouvoir carcinogène

Aucun effet carcinogène n'a été observé chez des souris ayant reçu de la ticlopidine pendant 18 mois, non plus que chez des rats ayant été traités pendant 24 mois.

#### Reproduction et tératologie

Aucun signe de tératogénicité n'a été observé chez le rat à la dose de 320 mg/kg/j, mais à 400 mg/kg/j, des cas d'embryotoxicité et de fœtotoxicité ont été observés, sans toutefois que la performance de reproduction des descendants n'en souffre. L'administration de doses de 200 mg/kg/j ou moins n'a pas eu d'effet tératogène chez le lapin. On a toutefois noté une toxicité pour la mère aux doses de 100 et de 200 mg/kg/j.

L'administration périnatale ou postnatale de doses orales de moins de 190 mg/kg/j de ticlopidine n'a pas produit d'effets secondaires chez le rat. La ticlopidine s'est cependant révélée toxique pour les mères à la dose de 400 mg/kg/j, et s'est révélée néfaste pour la survie et la masse des petits, qui ont toutes deux diminué.

## Génotoxicité

Aucune activité mutagène n'a été observée dans les études de génotoxicité menées chez *Salmonella typhimurium*, chez la souris et chez le hamster chinois.

## RÉFÉRENCES

1. Bruno JJ, Molony BA. ; Ticlopidine. In : Scriabine A., éd. New Drugs Annual: Cardiovascular Drugs. New York, Raven Press, 1983; 295-331
2. Flores-Runk P, Raasch RH. Ticlopidine and antiplatelet therapy. Ann Pharmacotherapy 1993; 27: 1091-1098.
3. Panak E et coll. Ticlopidine: A promise for the prevention and treatment of thrombosis and its complications. Haemostasis 1983; 13(Suppl. 1): 1-54
4. Saltiel E, Ward A. Ticlopidine: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in platelet-dependent disease states. Drugs 1987; 34: 222-262.
5. Shah H, Fratis A et coll. Effect of food and antacid on absorption of orally administered ticlopidine hydrochloride. J Clin Pharmacol 1990; 30: 733-736.
6. USP DI Drug Information for the Health Care Professional, 16<sup>e</sup> édition 1996. United States Pharmacopeial Convention Inc. 1996; p. 2883-2887.
7. Monographie de Ticlid<sup>®</sup> (chlorhydrate de ticlopidine) comprimés de 250 mg. 25 août 1998, Hoffmann-La Roche Ltée, Mississauga, Ontario.
8. PDR 48<sup>e</sup> édition. Physician's Desk Reference. 1994. Oradell, NJ, USA. p. 2370-2372.
9. Une étude bilatérale servant à comparer la biodisponibilité de comprimés de chlorhydrate de ticlopidine à 100 mg administrés en dose unique à des hommes volontaires, en bonne santé et non fumeurs. Novembre 1995. Données internes de Teva Canada Limitée.